

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

**Unterschiede der klinischen Manifestation, dem
Schweregrad und der Krankheitswahrnehmung
zwischen Frauen und Männern mit Kollagenosen**

**Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kühnl, Toni

2022

Dekan: Professor Dr. Bernd Pichler

1.Berichterstatter: Professor Dr. Jörg Henes

2.Berichterstatter: Professorin Dr. A. Ulmer

Tag der Disputation: 20.12.2021

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGE	7
1.1 Systemischer Lupus erythematoses.....	7
1.2 Polymyositis und Dermatomyositis	11
1.3 Systemische Sklerose.....	13
1.4 Sjögren-Syndrom.....	17
1.5 Overlap & Sharp-Syndrom.....	19
1.6 Therapiemöglichkeiten.....	20
1.7 Zusammenfassung der wissenschaftlichen Einleitung	24
2. MATERIAL UND METHODIK	26
2.1 Ziele der Studie.....	26
2.1.1 Primäres Ziel.....	26
2.1.2 Sekundäre Ziele	26
2.2 Patientenselektion.....	26
2.2.1 Einschlusskriterien	27
2.2.2 Ausschlusskriterien	27
2.2.3 Studienablauf	27
2.3 Datensammlung und Kodierdefinitionen.....	30
2.3.1 Basisdokumentation.....	30
2.3.2 Kollagenose-Beteiligungen Definition	31
2.3.3 Definition des klinischen Schweregrades	38
2.4 Untersuchung der Krankheitswahrnehmung mit dem B-IPQ (VAS)	39
2.5 Hypothese und Statistik	44
3. ERGEBNISSE	47
3.1 Basisdaten	47
3.2 Kollagenose-Beteiligungen	51
3.3 Schweregrad.....	57
3.4 Therapie.....	60
3.5 Antikörper.....	63
3.6 Schulbildung	64
3.7 Krankheitswahrnehmung	64
4. DISKUSSION	71
4.1 Geschlechterunterschiede in Krankheitsausprägung, Therapie und Krankheitswahrnehmung	71
4.2 Limitationen der Studie	86
4.3 Klinische Bedeutung und Schlussfolgerung.....	89
4.4 Zusammenfassung	91
5. LITERATURVERZEICHNIS	95
APPENDIX	113

Abkürzungsverzeichnis

ACA	Anti- Centromer-Antikörper
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-dsDNA	Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
Anti-Jo1	Histidyl-Transport-Ribonukleinsäure-Synthetase-Antikörper
Anti-PM-Scl	Exosom-Antikörper
Anti-RNP	Ribonukleoprotein-Antikörper
Anti-Scl70	Topoisomerase-I-Antikörper
Anti-Sm	Smith-Antigen-Antikörper
Anti-SRP	Signal Recognition Particel-Antikörper
Anti-SSA/Ro	Sjögren-Syndrom A-Antikörper
Anti-SSB/La	Sjögren-Syndrom B-Antikörper
APLS	Antiphospholipid-Syndrom
ARS	Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper
AZA	Azathioprin
BAL	Bronchoalveläre Lavage
BB	Blutbild
Beli	Belimumab
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CADM	Clinical Amyopathic Dermatomyositis
CD 4/8	Cluster of Differentiation 4/8
CREST	Calcinose, Raynaud-Syndrom, Ösophagus, Sklerodaktylie, Teleangiektasie
CSA	Cyclosporin A
CT	Computertomographie/ Computertomogramm
CYC	Cyclophosphamid
dcSSc	Diffuse kutane systemische Sklerose
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
DLCO sb	CO-Diffusion (single breath)
DLCO va	CO-Diffusion (alveoläres Volumen)
DM	Dermatomyositis
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Estrogen receptor
ERA	Endothelin-Rezeptorantagonisten

Et al.	und andere
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR	European Scleroderma Trials and Research group
FEV1	Forciertes Exspiratorisches Volumen in einer Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GC	Glucocorticoide
Hb	Hämoglobin
HCQ	Hydroxychloroquin
HLA	Human leukocyte antigen
HSCT	Hämatopoietische Stammzelltransplantation
IBM	Einschlusskörperchen-Myositis
i.R.	im Rahmen
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPQ-B	Illness Perceived Questionair (Brief)
IPR-R	Illness Perceived Questionair (Rapid)
IVIG	Intravenöse Immunoglobuline
JDM	Juvenile Dermatomyositis
KM-Tx	Knochenmarkstransplantation
Korrelationskoeff.	Korrelationskoeffizient
IcSSc	Limitiert kutane systemische Sklerose
LEF	Leflunomid
LIP	Lymphozytäre interstitielle Pneumonitis
LUFU	Lungenfunktion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAA	Myositis-assoziierte Antikörper
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MCP	Metakarpophalangealgelenk
MCTD	Mixed connective tissue disease
MMF	Mycophenolat Mofetil
MÖF	Mundöffnung
mRSS	modifizierter Rodnan Skin-Score
MSA	Myositis-spezifischer Antikörper
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NRS	Nummerische Rating Skala
NYHA	New York Heart Association
PAPsys	Pulmonal-arterieller Druck (systolisch)
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PDE	Phosphodiesterase
PEG	perkutane enterale Gastrostomie
PM	Polymyositis

pSS	primäres Sjögren-Syndrom
RA	Rheumatoide Arthritis
RNA	Ribonucleinsäure
RP	Raynaud Phänomen
RTX	Rituximab
SD	Standartabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLICC	Systemic Lupus International Classification Collaboration
SS	Sjögren-Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
TIA	transitorische Ischämische Attacke
TLC	Total Lung Capacity
UCTD	Undifferentiated Connective Tissue Disease
UV	ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
Z.n.	Zustand nach
ZVD	zentralvenöser Druck

1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlage

Kollagenosen umschreiben eine Gruppe von Systemerkrankungen mit typischen Auto-Antikörpern. Der Begriff „Kollagenose“ sowie der Bezug zum Manifestationsort des menschlichen Bindegewebes ist aus heutiger Sicht historisch. Die Erkrankungen, die unter dem Begriff zusammengefasst sind, charakterisieren sich durch morphologisch ähnliche Veränderungen in Bezug auf das Befallsmuster, zudem weisen sie spezifische Auto-Antikörper auf. Weitere Charakteristika sind das gehäufte Auftreten bei Frauen, genetische Prädisposition bei weitestgehend unbekannter Ätiologie und das Auftreten von Mischformen [1, 2]. Folgende Erkrankungen Kollagenosen gehören zu den Kollagenosen: Systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndrom (SS) Polymyositis und Dermatomyositis (PM und DM), Systemische Sklerose (früher Sklerodermie, SSc) und als Mischform das sogenannte Sharp-Syndrom („Mixed connective tissue diseases“, MCTD). Des Weiteren ist als eine Gemeinsamkeit eine gehäuft auftretende Thrombophilieneigung, das sogenannte (sekundäre) Antiphospholipid-Syndrom (APLS), zu nennen [3]. Die Geschlechterverteilungen unterscheiden sich in den einzelnen Kollagenose-Entitäten sowie in den untersuchten Populationen. Aufgrund schwerer Organmanifestationen sowie Therapieresistenz stellt das männliche Geschlecht bei Kollagenose wie SLE und SSc einen prognostisch negativen Faktor dar [4-8].

Im Folgenden werden die Krankheitsbilder der Kollagenosen zusammengefasst dargestellt.

1.1 Systemischer Lupus erythematoses

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) weist eine Prävalenz von 36,7/100.000 auf [9]. Frauen sind ca. zehnmals häufiger betroffen als Männer [10]. Dies betrifft vor allem Frauen im gebärfähigen Alter mit den HLA-Typen DR2 und DR3, die bei etwa drei Viertel aller SLE Patienten anzutreffen sind [11]. Als eine der Ursachen einer geschlechterbedingten Vulnerabilität wird ein Einfluss des Steroidhormons Östrogen auf die epigenetische Regulation der microRNA und geschlechterspezifische, epigenetische Regulationsmechanismen beschrieben [12]. In Studien wurden an T-Zellen exprimierte Östrogen-Rezeptoren (ER) der

Typen ER alpha und ER beta beschrieben, deren Verhältnis bei SLE Frauen verändert ist [13]. Bei SLE Patienten besteht eine aberrante T-Zellfunktion mit vermehrten intrazellulären Calcium-Spiegeln sowie Defekten der Proteinkinase A [14, 15]. In Anwesenheit von Östrogen besteht bei Frauen eine veränderte Calcineurin Regulation an T-Zellen [13]. Dazu konnten erhöhte Werte von 16-alpha-Hydroxyestron und Estriol, bei verringerten Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Progesteron bei Patientinnen nachgewiesen werden [16, 17]. Pathophysiologisch ließen sich bisher ein vermehrtes Überleben autoreaktiver Lymphozyten nachweisen und eine verringerte Clearance des apoptotischen Materials, welche Autoreaktivität gegen körpereigene Desoxyribonukleinsäure (DNA) triggert und die Ablagerung von Immunkomplexen bedingt [18, 19].

Oft präsentieren sich SLE Patienten mit vegetativen Symptomen wie Schwäche und Fieber (41%), aber auch Haut- und Schleimhautbeschwerden sowie muskuloskeletale Beschwerden zählen zu häufigen Symptomen bei Erstvorstellung [20, 21]. Diskoide Hautveränderungen sind häufiger bei erwachsenen Männern, während das sogenannte Schmetterlingserythem eher bei Frauen zu finden ist. Weitere Organmanifestationen des SLE sind im Speziellen kardiopulmonale Veränderungen wie Pleuritis, Perikarditis, Endokarditis, Myokarditis, Koronaritis und Pneumonitis [22, 23]. In einer maltesischen Studie konnten kardiopulmonale Manifestationen häufiger bei Männern gefunden werden [24].

Das Durchschnittsalter bei Diagnose ist bei Männern 26 - 55 Jahre, bei Frauen 28-43 Jahre [25, 26]. Autoren demonstrieren ein kürzeres Intervall von Erstsymptomatik bis Diagnose bei Männern (6-46 Monate) verglichen mit Frauen (8-58 Monate) [25, 27].

Neuropsychiatrische Manifestationen sind auch bei einem beträchtlichen Teil der Patienten zu finden, wobei es sich häufiger um Anfallserkrankungen und Schlaganfälle handelt [28]. Angaben zur Prävalenz neurologischer Symptome werden mit 28%-80% bei Erwachsenen angegeben [29, 30].

Der Schweregrad der Lupusnephritis, welche in Studien die dritthäufigste Komplikation darstellt, kann mit Hilfe der Studie von de Carvalho et al. (2010)

präzisiert werden [31, 32]. Der Grad der Nierenbeteiligung ist nach histologischen und laboratorischen Kriterien (Nierenaktivitäts-Index, Serumkreatininwerte, Hämaturie), innerhalb der männlichen Kohorte verschärft. Auch hier konnten geschlechtsspezifische Unterschiede der Krankheitsausprägung gezeigt werden. Frauen haben demzufolge mehr Haut- und hämatologische Manifestationen [32]. Weitere Studien bestätigen gehäuft Nierenmanifestationen bei männlichen Patienten [33, 34]. Teilweise war die Mortalität im männlichen Patientenkollektiv einiger Studien erhöht [7, 25, 35].

Prete et al. (2001) beobachtet ein Jahr nach Diagnose eine Mortalitätsrate von 8,23 % für männliche Patienten im Vergleich zu 4,68 % Mortalität bei weiblichen Patientinnen [26]. Es sei erwähnt, dass zahlreiche andere Studien keinen großen Unterschied der Mortalität zwischen Männer und Frauen feststellen konnten und dass Unterschiede in Krankheitsausprägung und Krankheitsschwere oft auf die Zusammensetzung der Kohorten zurückgeführt wurden [27].

Eine frühere Diagnose bei Männern (24.0 ± 44.1 Wochen), im Vergleich zu Frauen (32.8 ± 60.4 Wochen) kann laut Feng et al. (2010) „aufgrund der Schwere der Manifestation und der schnellen Progression von Symptomen, bis diese die ACR Klassifikation erfüllen“ vermutet werden [31]. Sowohl hohe Serumkreatininwerte, als auch hohe histologische Aktivitätsmarker konnten nach Studienlage von Mok et al. (2002) mit einer Therapieresistenz und Rückfällen in Verbindung gebracht werden [36].

In anderen Studien wurden spezifische Organschäden auf erhöhtes Alter der Patienten, Erkrankungsdauer und spezifische Antikörper wie Anti-Scl 70 (Anti-Topoisomerase I-Antikörper) und/oder Anti-Jo1 (Histidyl-Transport-Ribonukleinsäure-Synthetase-Antikörper) (Versagen der Gonaden) oder Anti-SSA/Ro (Sjögren-Syndrom A-Antikörper) (Beteiligung der Augen) zurückgeführt. Diese sind keine typischen Auto-Antikörper bei SLE. Anti-Scl 70 findet sich vor allem bei der SSc, Anti-Jo1 vor allem bei DM und PM [37].

Die krankheitsbedingte 10-Jahres-Mortalität beim SLE beträgt $\leq 10\%$. Neben Infektionen zählen auch kardiovaskuläre Ursachen zu den häufigsten Todesursachen [7].

Aufgrund der zahlreichen und unterschiedlichen Verlaufsformen des Lupus wurden von der Systemic Lupus International Classification Collaboration (SLICC) 2012 zwölf Klassifikationskriterien aufgestellt, die für die Diagnose des SLE herangezogen werden [38, 39].

Die für die Diagnose des SLE nach SLICC 2012 anzutreffenden Antikörper sind ANA (antinukleärer Antikörper), Anti-dsDNA (doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure-Antikörper), Anti-Sm (Smith-Antigen) und Antiphospholipid-Antikörper. ANAs nehmen eine besondere Rolle für das Screening bei Kollagenosen im Allgemeinen ein, da diese je nach Erkrankung z.B. bei SLE mit einer Sensitivität >95% gefunden werden können [40, 41]. Diese können aber auch bei Autoimmunerkrankungen, chronischen Infektionen, Krebsleiden sowie in weiteren Konstellationen angetroffen werden [40]. Spezifischere Untergruppen von ANAs, wie Anti-dsDNA, weisen eine höhere Spezifität für den SLE auf [42]. Es konnte für die Erkrankung auch ein Zusammenhang zwischen Titerhöhe der Anti-dsDNA-Antikörper und Krankheitsaktivität sowie dem Auftreten einer Lupus Nephritis hergestellt werden [43-45]. Anti-Sm-Antikörpern können nur bei 20-30% der SLE Patienten gefunden werden [43]. Diese sind jedoch noch spezifischer, da diese bisher noch nicht bei anderen rheumatischen Krankheiten nachgewiesen werden konnten [43].

Anti-SSA/Ro ist ebenfalls ein antinukleärer Antikörper, der bei bis zu 30% aller SLE Patienten zu finden ist [43]. Der Marker korreliert mit der Photosensitivität der Haut, hämatologischen Veränderungen als auch mit der Vaskulitisausprägung der Haut (Purpura) [43]. Bei Schwangeren kann ein Detektieren des Antikörpers die Wahrscheinlichkeit einer kongenitalen Reizleitungsstörung sowie neonatalen Lupus erythematoses erhöhen [46]. Anti-SSB/La (Sjögren-Syndrom B-Antikörper) findet sich bei etwa 10% aller SLE Patienten, es besteht auch hier ein starker Zusammenhang zum kongenitalen Herzblock und neonatalen Lupus, zudem haben positive Patienten häufiger Arthritis, eine geringere Nierenbeteiligung und weniger Anfallsleiden [43, 47]. Spezifische Antikörper (AK) wie Anti-Histone sind stark mit Medikamenten-

induzierten Lupus, Anti-Ribosomal-P Antikörper mit neuropsychiatrischen Lupus und Anti-C1q Antikörper mit Lupus Nephritis, assoziiert [43, 48].

2019 erschienen neue Klassifikationskriterien der EULAR [49]. Da diese Auswertung vor der Publikation erfolgte, werden diese für die Studie nicht herangezogen.

1.2 Polymyositis und Dermatomyositis

Die Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM) mit zugehörigem juvenilen Subtyp (JDM) gehören als Subgruppe den Kollagenosen der idiopathisch entzündlichen Myopathien an, zu denen auch die Einschlusskörperchen-Myositis (IBM) und die Nekrotisierende Myopathie gezählt werden [50]. PM und IBM sind primär T-Zell vermittelte Erkrankungen, während die DM durch eine komplementvermittelte Mikroangiopathie charakterisiert ist [51].

Es handelt sich um seltene Erkrankungen mit einer Inzidenz von 10/ 1 Millionen Erwachsene pro Jahr bei der DM und von 3,2/ 1 Millionen Kinder pro Jahr bei der Juvenilen Dermatomyositis (JDM) [52]. Die genaue Inzidenz der DM bleibt umstritten.

Dalakas et al (2003) zufolge ist die DM in allen Altersgruppen, aber vor allem bei Kindern die häufigste inflammatorische Myopathie, IBM ist vor allem bei Patienten über 50 Jahren anzutreffen [53]. PM ist die seltenste der drei Erkrankungen, des Weiteren ist diese im Gegensatz zur DM weniger mit einem Overlap-Syndrom und Malignität assoziiert [53]. Die Ätiologie der Krankheiten bleibt unbekannt, es konnten bisher Assoziationen zu infektiologischen Ursachen mit RNA-Viren, bestimmten Impfungen sowie ein Zusammenhang zur Triggerung der Autoimmunität durch Neoplasien nachgewiesen werden [50, 54, 55].

Frauen sind häufiger betroffen als Männer [53, 56-58]. Nach einem Review von Urbano-Marquez et al. (1991) liegt das Geschlechterverhältnis 3:1 zwischen Frauen und Männern [58].

Es finden sich gemeinsame Manifestationen innerhalb der Gruppe der idiopathischen Myopathien, so präsentieren sich Patienten mit proximaler symmetrischer Schwäche in Schulter- und /oder Beckenmuskulatur. Myalgien

sind häufig, im Falle der IBM ist die Schwäche vor allem an distalen Extremitäten zu finden [51].

Die bei der Dermatomyositis zu findenden Hautveränderungen sind zum einen rötlich-livide, ödematöse Erytheme des Augenlides, als auch lichenoide Papeln an den Streckseiten der Finger, die als Gottron Papeln bezeichnet werden. An Fingern sind unter anderem Rhagaden und Hyperkeratosen zu finden, die „Mechaniker Hände“ genannt werden. Erythematöse Makulae an Nacken-, Gesicht- und Brustbereich, werden als „V-Zeichen“ bezeichnet [52]. Subkutane Kalzifizierungen finden sich vor allem bei der JDM und sind bei DM eher selten [52]. PM ist eine Ausschlussdiagnose, bei der die für die DM typischen Hautausschläge fehlen [53].

Innere Organe, deren Muskulatur und Bindegewebe im Krankheitsgeschehen beteiligt sein können, sind Ösophagus, Herz (interstitielle Myokarditis und Reizleitungsstörungen), Lunge (sekundäre respiratorische Insuffizienz, diffuse interstitielle Lungenerkrankungen) oder der Gastrointestinaltrakt mit gastrointestinalen Blutungen, als Ausdruck einer Vaskulopathie [59, 60].

Entsprechend eines Review Artikel von Koler et al. (2001) besteht bei bis zu 40% der Patienten mit DM ein Overlap-Syndrom, in weiteren Studien wird das Myositis-Overlap-Syndrom bei 14% der Patienten beschrieben [52, 61]. In bis zu 15% bis 45% der Fälle gibt es eine Assoziation mit malignen Erkrankungen [62-64].

DM konnte von Forschergruppen mit Lungen-, Pankreas- sowie Magenkrebs assoziiert werden, bei Frauen waren häufig Ovarial-Karzinome zu finden, weshalb bei einer Diagnosestellung der Frau eine gynäkologische Tumorsuche empfohlen wird [65-67].

Bei frühzeitiger Behandlung beträgt das 5-8-Jahres-Gesamtüberleben in älteren Studien 73-80%, Vollremissionen treten in bis zu 40% auf, während es bei 17% der Patienten zur klinischen Verschlechterung kommt, bei wiederum bis zu 64% der Patienten stellen sich chronische Verläufe ein [68, 69].

Prognostisch ungünstige Faktoren sind hohes Alter, Lungen- oder Speiseröhrenbeteiligung, Hautulzerationen oder maligne Erkrankungen [50, 69-71].

71]. Hohe Creatinkinase- (CK) Werte korrelieren in manchen Studien mit erhöhter Krankheitsaktivität, jedoch nicht mit erhöhter Mortalität [72, 73]. Zu den häufigsten Todesursachen zählen interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), assoziierte Tumorerkrankungen, Infektionen sowie kardiale Komplikationen, durch welche DM und PM nach wie vor eine dreifach erhöhte Mortalität, verglichen zur Gesamtbevölkerung, aufweisen [50, 73, 74].

Unterschiedliche Autoantikörper sind bei Myositiden bekannt und führen zu unterschiedlichen klinischen Phänotypen. Es werden Myositis-spezifische (MSA) von Myositis-assoziierten Antikörpern (MAA) unterschieden [75]. Die Gruppe der Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörper (ARS), mit Anti-Jo1-Antikörper als Hauptvertreter, zählt zu den häufigsten Antikörpern in der Gruppe der MSA. Anti-SSA/Ro ist bei PM und DM einer der häufigsten MAA [76, 77]. Zu den MAA gehören alle Antikörper, die das Auftreten der Myositis zusammen mit SLE und SSc als Overlap wahrscheinlich machen. Zu diesen zählen auch: Anti-PM-Scl (Exosom-Antikörper) , Anti-Ku, Anti-SSB/La sowie Anti-U3-RNP-Antikörper [43].

1.3 Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose (SSc) ist durch eine Kollagenanreicherung und Fibrose der inneren Organe, der Haut sowie durch eine Obliteration und Fibrose größerer und kleinerer Gefäße, bedingt durch dysregulierte Fibroblasten und T-Zellen, gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf können Patienten Haut- und Organinfarkte entwickeln [78].

In Studien wird ein Geschlechterverhältnis von 3-14 Frauen auf 1 erkrankten Mann beschrieben. Der Großteil der Erkrankten ist zwischen 30-50 Jahre alt [1, 5, 79, 80]. SSc ist eine seltene Erkrankung, in den USA beträgt die Prävalenz der SSc (nach alten Diagnosekriterien) 242/ 1 Millionen Erwachsene [5].

Man unterscheidet nach LeRoy zwei verschiedene Formen: limitiert kutane Systemische Sklerose (lcSSc) und diffuse kutane Systemische Sklerose (dcSSc) [81, 82]. Ferner tritt die SSc auch als undifferenzierte Form sowie im Rahmen (i.R.) eines Overlap-Syndroms, vor allem zusammen mit SS, Dermatomyositis oder Polymyositis, auf [83].

Das klinische Spektrum umfasst in der Regel Hautmanifestationen, bei denen Sklerosen und Nekrosen vor allem an Händen und Fingern auftreten. Beinahe obligat ist das Raynaud-Phänomen, welches Ausdruck einer ablaufenden Mikroangiopathie ist [84]. Des Weiteren können Ödeme der Haut, Indurationen, vor allem am Mund und Rumpf gefunden werden [85].

Gastrointestinale Manifestationen treten ebenfalls häufig auf und konnten in Studien bei bis zu 90% der Patienten gefunden werden [86, 87]. Schäden am Verdauungstrakt zählen bei der SSc zu häufigen Prädilektionsstellen und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten oft schwer. Symptomatisch sind diese Patienten zum Beispiel durch Schmerzen, Durchfall, Dysphagie, Erbrechen, Verstopfung sowie Stuhlinkontinenz und Gewichtsverlust [88]. Zu den Veränderungen der Speiseröhre zählen Dysmotilität, Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) und in geringerem Maße Schleimhautveränderungen wie Barrett-Ösophagus [89]. Hypomotilität als Komplikation findet sich auch in anderen Teilen des Verdauungstraktes: Verzögerte Magenpassagezeit, Dyssynchronisierung der rektoanalen Sphinktertoni, Pseudo-Obstruktion durch herabgesetzte Peristaltik des Darmes, oder ein verstärktes sekundär-bakterielles Wachstum können zudem genannt werden [90].

Muskuloskeletale Beschwerden sind bei Patienten mit SSc sehr häufig. Es wird zwischen muskulären Beschwerden (z.B. Myalgien, Schwäche), artikulären (Arthritis, Arthralgien, Kontrakturen) und nicht-artikulären Beschwerden (z.B. Osteoporose, Osteolyse) unterschieden [91]. Eine weitere Organmanifestation betrifft die Lunge. Hier finden sich ILD mit Alveolitis, Lungenfibrose und pulmonale Hypertonie, welche nach Studienlage als prognostisch ungünstig eingeschätzt werden [23, 92].

Eine Beteiligung der Nieren bei SSc Patienten, im Rahmen einer Vakulopathie, bleibt häufig subklinisch und ist gekennzeichnet durch Mikroangiopathie und nephrogener Hypertonie [84, 93]. Seltener tritt bei bis zu 10% der Patienten eine renale Krise auf, deren Mortalität sich seit Therapie mit Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren (ACE-Hemmer) deutlich reduziert hat [94, 95].

Darüber hinaus ist die Prävalenz von mikrovaskulären- und makrovaskulären Manifestationen bei SSc erhöht [84]. Laut Studienlage der European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) zählen kardiovaskuläre Komplikationen sowohl zu primär SSc-bedingten Todesfolgen (41%), als auch zu nicht SSc-bedingten Todesfolgen. Insgesamt sind diese für 20-30% aller Todesfälle bei SSc verantwortlich. Zu weiteren direkten Komplikationen der SSc mit Todesfolge gehören: 35% Lungenfibrose und 26% pulmonale Hypertension [92].

Bei der diffus kutanen systemischen Sklerose (dcSSc) konnte eine verhältnismäßig höhere Prävalenz bei Männern, im Vergleich zu Frauen, nachgewiesen werden (61% vs. 34%), während bei Frauen häufiger die limitierte kutane Verlaufsform (lcSSc) (35% vs. 57%) zu finden ist [96].

Der modifizierte Rodnan Skin Score (mRSS) stellt den Goldstandard zur Erfassung der Hautverdickung dar [97]. Hierbei werden 17 Körperstellen des Patienten entsprechend der klinischen Hautverdickung von 0 (normale Haut) – 3 (schwere Hautverdickung) erfasst, deren Summe maximal einen Score von 51 ergibt [97]. Ein besonders hoher mRSS in frühen Stadien der Erkrankung konnte mit einer frühen Organbeteiligung in Verbindung gebracht werden [6].

Zudem hat die Nagelfalzmikroskopie eine besondere Rolle bei der frühen Diagnostik, aber auch der Nachweis von ANA, Anti-Sci70 und Anti-Centromer-Antikörper (ACA) im Serum [98]. Zur diagnostischen Beurteilung der unterschiedlichen Verlaufsformen der Systemischen Sklerose wurden durch die American College of Rheumatology (ACR) sowie die EULAR-Klassifikationskriterien 2013 herangezogen, auf diese wird im Appendix näher eingegangen [99].

Studien belegen geschlechtsspezifische, klinische Manifestationen bei der SSc. Bei Männern konnten, verglichen mit Frauen, eine schwerere Finger-Vaskulopathie, ein höheres Risiko für eine kardiale und renale Beteiligung sowie vermehrt ILD gefunden werden [96]. In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die einen Geschlechtervergleich der Krankheitsausprägungen zulassen [86, 95, 100, 101].

	GI	RP	PAH	ILD	Kardiale	Renal	Myositis	Arthritis	Weichteil	Sicca	Haut
<u>Nguyen</u> [86]	80,6% zu 80,6%	95.2% zu 97.8%	24.2% zu 10.5%	54.8% zu 41.2%							95.2% zu 90.3%
<u>Freire</u> [100]	60% * zu 61%		25% zu 24%	57% zu 42%		8,7% zu 3,6%	37% zu 24%	25% zu 20%	13% zu 4,7%	14% zu 33%	
<u>Al-Dhaheer</u> [95]	92% zu 91%		36% zu 28%	22% zu 13%	26% zu 29%	16% zu 6%					
<u>Hussein</u> [101]	89% * zu 85%	93% zu 96%	33% zu 39%	41% zu 33%		9% zu 6%					

*Tabelle 1: Manifestationen, (oben) männlicher und (unten) weiblicher Patienten % (Weichteilbeteiligung=Tendon friction rubs, Renal =Renal Crisis., * Ösophagus-Beteiligung)*

Die Prognose der SSc kann in Abhängigkeit von Schwere und Art des Organbefalls sehr variabel sein [100, 102]. In der Literatur werden folgende Faktoren als prognostisch ungünstige Faktoren für die SSc genannt: Proteinurie, pulmonale arterielle Hypertension, reduzierte forcierte Vitallungenkapazität (FVC) (kleiner 80%), New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV, reduzierte Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO), Raynaud-Phänomen, erhöhter mRSS sowie männliches Geschlecht [5, 6, 92]. Insgesamt besteht ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko [103].

Die nach EULAR/ACR 2013 berücksichtigten Antikörper bei der Diagnose der SSc sind ACA- (Prävalenz 16-30%), Anti-Scl-70, 9-39%) und Anti-RNA-Polymerase III- Antikörper (2-25%) [43, 99]. Bestimmte Autoren treffen die Einteilung SSc-typische Antikörper (ACA, Anti-Scl-70, Anti-PM-Scl, Anti-RNA-Polymerase III, Anti-U1-RNP) und SSc-assoziierte Antikörper (z.B. Anti-SSA, Anti-SSB) [98]. Insgesamt können ANAs bei 94% aller SSc-Patienten gefunden

werden [104]. Auch hier sind bestimmte Antikörperkonstellationen von prognostischer Bedeutung und mit bestimmten Organbeteiligungen assoziiert. Die Anti-Scl-70-Antikörper sind mit der Ausprägung der dcSSc und damit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei begleitender ILD assoziiert, während ACA im Zusammenhang mit der lcSSc, Schäden an der Speiseröhre, pulmonal arterieller Hypertension (PAH) und einer besseren Prognose publiziert sind [105-108].

1.4 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom (SS) kann in jedem Alter auftreten. Mit einem Geschlechterverhältnis von 7-25:1 Frauen zu Männern sind auch hier vor allem Frauen zwischen dem 30.-60. Lebensjahr betroffen [109-112]. Die genaue Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms (pSS) ist nicht bekannt [113]. In einem Übersichtsartikel von Quin et. al (2015) konnte eine Prävalenz von 62/100.000 in der erwachsenen Bevölkerung ermittelt werden [114]. In einer Übersichtsarbeit von Westhoff und Zink (2010) gehen die Autoren in der europäischen Allgemeinbevölkerung von einer Prävalenz von ca. 0,2% aus [115].

Leitsymptome des SS sind eine Keratoconjunctivitis sicca (KCS) mit Xerophthalmie sowie eine Entzündung der Speicheldrüse mit Xerostomie, kombiniert mit dem Nachweis von spezifischen Autoantikörpern. Es finden sich aber auch lymphozytäre Infiltrationen in weiteren Organen. Wobei der Grad der Durchsetzung des Drüsengewebes mit Entzündungszellen nicht immer mit dem Ausmaß der Symptome korreliert [109]. Neben Speichel- und Tränendrüsen können allerdings auch sämtliche weitere exokrine Drüsen von einer Xerose betroffen sein, so z.B. der weibliche Genitaltrakt, die Trachea sowie auch parenchymatöse Organe wie Lunge, Nieren und Leber [116]. Entzündungen von Schilddrüse und der Gallenwege sind häufig (45% bzw. 75%) [117, 118].

Zu einer häufigen Organmanifestation zählt die Lungenfibrose, welche möglicherweise durch Bronchialschleimhaut- und Drüsendysfunktion sowie durch entzündliche Vorstufen bedingt ist. Diese weist vor allem die histopathologischen Muster einer lymphozytären interstitiellen Pneumonitis (LIP) oder einer nicht spezifischen interstitiellen Pneumonie auf und wird im Falle der LIP mit einer Prävalenzspanne von 0,9%-17% angegeben [23, 119].

Die Erkrankung ist in 50% der Fälle primär mit unbekannter Ursache oder sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen als Sicca-Syndrom, wie bei rheumatischer Arthritis, Infektionskrankheiten oder anderen Kollagenosen als Overlap-Syndrom anzutreffen [109]. Gelenkerosionen und -entzündungen können jedoch auch primär systemisch bedingt sein. Außerdem werden gastrointestinale Komplikationen, wie die der Speiseröhrenimmotilität, sehr häufig gefunden [120]. Eine Beteiligung der Nieren im Rahmen einer Glomerulonephritis und tubuläre Azidose ist seltener [121].

Ein Teil der Patienten entwickelt maligne Lymphome, mit der häufigsten Lokalisation in der Ohrspeicheldrüse. Zu den häufigsten Subtypen zählen nach neueren Erkenntnissen vergleichender Studien nicht nur MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)- Lymphome, sondern auch andere Non-Hodgkin Lymphome, wie diffus großzellige B-Zelllymphome. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lymphoms sind unter anderem: ein niedriges CD4+ (Cluster of Differentiation)- zu CD8+ -Zellverhältnis, Komplementaktivierung und männliches Geschlecht [122, 123].

Neurologische Komplikationen wie autonome Dysregulation entstehen vermutlich durch die Inhibition von Muskarine-3 Rezeptor-Antikörpern, die in exokrinen Drüsen, glatter Muskulatur und Belegzellen des Magens sowie im Cortex zu finden sind [124, 125]. Trotz zahlreicher möglicher Symptome wie zum Beispiel Karies, Visusstörungen, Photophobie, Candidose, Lidentzündungen oder orale- und vaginale Trockenheit, wird das SS oft übersehen oder als atopisches- bzw. als postmenopausales Beschwerdebild verkannt [109, 126, 127].

Verglichen mit der Gesamtpopulation ist die Mortalität nur in den Subgruppen von Patienten erhöht, die auch gleichzeitig lymphoproliferative Entartungen aufweisen. Zu den zuvor erwähnten Risikofaktoren für maligne Veränderungen zählen zusätzlich ein Befall der kleinen Speicheldrüsen, hohes Alter und eine verspätete Diagnose. Die Prognose ist im Allgemein gut [111, 128].

Die vom American European Consensus Group Criteria 2002 berücksichtigten Antikörper für die Diagnose des SS sind Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-

Antikörper (AK). Die ACR Kriterien von 2012 berücksichtigten hingegen noch den Rheumafaktor (RF) und ANA [129]. Beide Faktoren haben nach wie vor einen prädikativen Stellenwert und können mit extraglandulären Komplikationen in Verbindung gebracht werden [127, 130].

1.5 Overlap & Sharp-Syndrom

Das Sharp-Syndrom/Mischkollagenose oder „Mixed connective tissue disease“ (MCTD) ist eine eigenständige Kollagenose-Entität [131]. Es bezeichnet eine klinische Mischform bei der Eigenschaften, der zuvor diskutierten Kollagenosen (SS, SSc, SLE, Polymyositis/Dermatomyositis) zusammen mit typischen Anti-Ribonukleoprotein-Antikörper (Anti-U1 RNP-Antikörper) gefunden werden [132]. In einer der wenigen nationalen Prävalenzstudien konnten norwegische Forscher eine Punkt Prävalenz von 3,8/100.000 in der erwachsenen Bevölkerung finden, das Durchschnittsalter bei Diagnose betrug 37,9 Jahre, das Geschlechterverhältnis wird in Studien mit 3,3-8,0:1 (Frauen zu Männern) angegeben [133, 134].

Sollten die Diagnosekriterien mehrerer Kollagenosen (auch MCTD) gleichzeitig, bzw. einer Kollagenose zusammen mit Rheumatoider Arthritis (RA) gleichzeitig vollständig erfüllt sein, so sprechen Autoren von einem „Overlap-Syndrom“ [135-137]. Andere Autoren benutzen den Begriff Overlap für das Auftreten einer rheumatischen Erkrankung (Kollagenose/RA) mit einer weiteren sekundären Autoimmunerkrankung, zu welcher z.B. auch Multiple Sklerose oder Hashimoto-Thyreoiditis gezählt werden können [138]. Sind die Klassifikationskriterien mehrerer Kollagenose- Erkrankungen unzureichend erfüllt, spricht man hingegen heute von einer undifferenzierten Kollagenose (UCTD) [139].

Es existieren mehrere Klassifikationskriterien mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität [131, 136, 140, 141]. Häufige Symptome bei einer MCTD sind das Raynaud-Syndrom, Polyarthrit, Puffy-Fingers, Sklerodaktylie sowie eine Beteiligung der Speiseröhre [134]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung finden sich zunehmend Organbeteiligungen, zu diesem gehören: ILD, eine kardiale Beteiligung sowie PAH. Eine Nierenbeteiligung hingegen ist selten, zu häufigen neurologischen Beteiligungen zählen eine Trigemini-neuropathie sowie

aseptische Meningitis [134, 140]. Die Prognose wird bei den meist jüngeren Patienten als überwiegend günstig beschrieben, die 10-Jahres-Mortalität beträgt 4%, die häufigste- assoziierte Todesursache ist PAH [134, 142].

Overlap Syndrome sind in großen Studien am Besten in SSc-Kohorten erforscht. Insgesamt betrug die Prävalenz des SSc-Overlaps in Studien 10%-24% [83, 135, 136]. In entsprechenden Daten des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerodermie (DNSS) zeichneten sich die Patienten im Vergleich zur singulären Kollagenose durch einen geringere Hautbeteiligung aus, hingegen treten muskuloskeletale Komplikationen signifikant früher und häufiger auf. Auch besteht häufiger eine positive Familienanamnese, der Schweregrad der SSc-Overlap Patienten wird zwischen dem einer dcSSc und lcSSc beschrieben [136]. Die Häufung der muskuloskeletalen Beschwerden ist nicht verwunderlich, da ein SSc-Overlap am häufigsten zu Myositis (42,8%) und RA (32%), und am seltensten zu SS (16,8%) und SLE (8,4%) dokumentiert ist [135]. Kontrastierend dazu besteht in Myositis -Kohorten insgesamt zu 14% ein Overlap-Syndrom, davon 48,4% zu SSc, 29% zu SLE und 22,6% zu RA [61]. Eine SLE- SS- Overlap besteht bei 14,8% in großen SLE Kohorten, dabei besteht ein milder Verlauf zugunsten der SS- assoziierten Symptome, ein SLE- RA Overlap sowie Myositis-SS Overlap-Syndrome sind selten [2].

1.6 Therapiemöglichkeiten

Bei Betrachtung der therapeutischen Optionen ist zu berücksichtigen, dass die therapeutischen Ansätze bei Kollagenosen keine kurative Zielsetzung haben. Es handelt sich, wie bei den meisten Autoimmunerkrankungen, um chronische Krankheitsbilder, deren Verlauf mit sogenannten Disease Modifying Drugs (DMARD), immunsuppressiven Medikamenten, Biologika, Organ- oder Stammzell-Transplantationen, supportiven Therapien und anderen therapeutischen Interventionen kontrolliert werden [143-149]. Dabei stehen der Erhalt von Organfunktionen, sowie das Verhindern der Krankheitsprogression im Vordergrund.

Für die Behandlung des SLE ist das Anti-Malaria Medikament Hydroxychloroquin (HCQ) erste Wahl [150]. Dieses kommt entsprechend EULAR Empfehlungen

zusammen mit Glukokortikoiden (GC) vor allen bei Patienten ohne wesentliche Organbeteiligungen zum Einsatz. Bei nicht Ansprechen oder zur Korstionreduktion sollen weitere medikamentöse Optionen mit Azathioprin (AZA), Cyclosporin (CSA) oder Mycophenolat Mofetil (MMF) geprüft werden [151, 152]. Supportive Maßnahmen wie Osteoporoseprophylaxe, Lichtschutz sowie Modifizierung des Lebensstils (Bewegungstherapie, Gewichtskontrolle) werden durch Experten und klinische Studien empfohlen [152]. Ein besonderer Aspekt stellt die Behandlung der Lupusnephritis dar, hier haben sich GC, MMF sowie Cyclophosphamid (CYC) bewährt [152]. Ein weiterer Therapieansatz richtet sich gegen die B-Zellen. In klinischen Studien erfolgsversprechend, jedoch in randomisierten Studien nicht eindeutig erfolgreich wurde Rituximab (RTX) sowohl von der EULAR als auch dem ACR für therapieresistente Patienten empfohlen [153]. Als Add-on Therapie für moderate und schwere SLE Fälle wurde Belimumab (BELI) zugelassen [153]. Hier zeigten sich sowohl nach 52- und 76 Wochen in Zulassungsstudien ein signifikanter Nutzen im Vergleich zu Standardtherapien, von dem vor allem Patienten mit hoher Krankheitsaktivität profitierten [154-156].

Bei Patienten mit Polymyositis und Dermatomyositis hatten in Studien bei 30-40% nach Prednisolon-Gabe keinen Effekt, bei weiteren 40% konnten nach Langzeitanwendung schwere Nebenwirkungen festgestellt werden [157]. Glukokortikoid-sparende/ Second-Line Optionen beinhalten: Tacrolimus, CSA, CYC und intravenöse Immunglobuline (IVIg.) Diese orientieren sich bei PM und DM vor allem an generellen Empfehlungen für die Behandlung von inflammatorischen Myopathien [158]. Alternative immunsuppressive Therapien wie AZA, MTX, MMF müssen ebenfalls einer genauen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen werden, bei möglicher Toxizität für Knochenmark, Verdauungsorgane, Leber und Nieren [144]. Therapeutische Effekte treten in der Regel nach 2-3 Monaten (MTX, AZA), in seltenen Fällen bei CYC auch erst nach 6 Monaten auf [159]. IVIg sind vor allem neben MTX für Dermatomyositis als Second-Line Therapie zugelassen. Die Gabe von IVIg ist mit hohen Therapiekosten und möglichen Nebenwirkungen verbunden [160]. Die Administration von RTX ist im Vergleich zu anderen Kollagenosen, entsprechend

deutscher Registerdaten, mit ähnlich guten Resultaten belegt [161]. Ohne Glukokortikoid-Therapie, bei natürlich fortschreitendem Verlauf, hat die DM eine Mortalität von ca. 50% [56].

Entsprechend Empfehlungen der EULAR werden Calciumkanalantagonisten vom Dihydropyridin-Typ (wie Nifedipin) als Erstlinien-Therapie für das Raynaud-Syndrom bei SSc empfohlen. Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitoren können ebenfalls bei schweren Verläufen sowie refraktären Verläufen erwogen werden, auch intravenöses Iloprost alle 6-8 Wochen hat einen Stellenwert bei digitalen Ulzerationen [162]. Sowohl ERA (Endothelin-Rezeptorantagonisten) wie Bosentan als auch PDE5-Inhibitoren können zur Prävention digitaler Ulzerationen erwogen werden [162]. Neben Bosentan sind auch weitere Endothelin-Rezeptorhemmer, wie Ambrisentan und Macitentan, Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase - wie Riociguat, sowie die bereits erwähnten PDE-5 Hemmer (Sildenafil und Tadalafil) für PAH bei Kollagenosen zugelassen [149, 162]. Eine Kombination unterschiedlicher Wirkmechanismen sollte bei progressiven, sowie schweren Verläufen einer PAH in Betracht gezogen werden [162]. Laut Experten-Konsens hat MTX einen Stellenwert bei Lungenbeteiligung, sowie bei frühem und schweren Hautverlauf. Auch werden MMF und AZA als geeignet empfohlen, den Verlauf der Hautbeteiligung positiv zu beeinflussen [162, 163]. Die Hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSCT) hat sich im Falle der SSc als klinisch effektiv erwiesen, geht aber mit einem frühen Risiko interventionsbedingter Mortalität einher und stellt nur in ausgewählten Fällen, bei Risiko für ein Organ-Versagen, eine Therapieoption dar [164-166]. Trotz verbesserter therapeutischer Ansätze wie z.B. der intravenösen Applikation von CYC, die sich bei einer pulmonalen Fibrose bewährt hat, beträgt die 5 Jahres Mortalität 25% [164]. Im direkten Vergleich beider Therapien, entwickelte sich das Krankheitsgeschehen ein Jahr nach intravenöser CYC Stoßtherapie weiter [167]. Komplikationen der ILD werden therapeutisch mit CYC behandelt, hier empfehlen Experten der EULAR ein individuell angepasstes, per orales oder intravenöses CYC-Regime [162]. Für gastrointestinale Komplikationen eignen sich supportive Ansätze wie Antibiotika Gabe, Spasmolytika und Prokinetika, chirurgische Interventionen, sowie Protonen-Pumpen Hemmer (PPI) [151]. Eine

Hochdosis-Therapie mit ACE-Hemmern hat sich i.R. einer renalen Krise bei SSc bewährt, hat aber keinen präventiven Nutzen [162]. Auch der Nutzen nicht pharmakologischer Ansätze, wie Lymphdrainage und Ergotherapie, ist durch Studien belegt [143].

Im therapeutischen Management der SS empfiehlt die EULAR eine symptomatische Therapie mit topischen Substanzen für die Sicca-Symptomatik [168]. Für die Xerostomie sollen je nach Schweregrad gustatorische, pharmakologische sowie mechanische Stimulanzen oder Substitution von künstlichem Speichel zum Einsatz kommen [168]. In refraktären und schweren Fällen eines okulären Sicca Syndroms sind topische NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) für kurze Zeit, sowie topische GC oder CSA als Augentropfen indiziert. In schweren Fällen kann auch ein Therapieversuch mit Serum-Augentropfen vorgenommen werden [169]. Bei muskuloskeletalen Beteiligungen wie bei leichter Gelenkbeteiligung oder Schmerzen können kurzzeitig NSAR, sowie HCQ erwogen werden [109, 168]. Zur weiteren systemischen Therapie zahlreicher Beteiligungen können GC als eine First-Line Therapie, bis zur Einleitung einer Remission, bei mittlerer und hoher Erkrankungsaktivität eingesetzt werden. Entsprechend der Patienten-Charakteristika kommen Leflunomide (LEF), MTX, AZA, und MMF Kortison-sparend zum Einsatz [168]. In refraktären Fällen mit schweren systemischen Beteiligungen oder als Rescue Therapie kommen an B-Zell adressierte Therapien wie RTX und BELI oder CYC zur Anwendung [168]. Plasmapherese, sowie IVIG haben ebenfalls bei distinkten systemischen Beteiligungen als Rescue-Therapie einen Stellenwert [146, 168, 169].

In Abwesenheit von kontrollierten randomisierten Studien mit ausreichender Fallzahl, orientieren sich die Behandlungsempfehlungen bei der MCTD an etablierten immunsuppressiven und zytotoxischen Therapieansätzen assoziierter Kollagenosen [140]. Ein gutes Ansprechen ist bei Sharp-Syndrom vor allem für GC beschrieben [170]. Bei leichter Gelenkbeteiligung sind GC, HCQ sowie NSAR (symptomatisch) mit einem Ansprechen belegt [171]. In schweren Fällen können MTX sowie LEF und AZA erwogen werden [172]. Als Erstlinientherapie bei Myositis kommen GC, in schwereren Fällen CSA, CYC,

sowie bei refraktären Verläufen IVIG zum Einsatz [140, 173]. Bei SSc-ähnlichen Befall sind GC, sowie additiv AZA, CYC und IVIG indiziert [140, 174]. Das therapeutische Procedere bei Beteiligungen mit einer PAH, Raynaud-Syndrom sowie bei gastrointestinalen Manifestationen leitet sich von den gängigen Therapie-Algorithmen bei SSc ab [140, 175]. Bei einer neurologischen Beteiligung werden, in Anlehnung an den Therapie-Algorithmus bei SLE, eine Monotherapie mit GC oder die Kombination mit CYC empfohlen [176].

1.7 Zusammenfassung der wissenschaftlichen Einleitung

Die in der Einleitung besprochenen Kollagenosen können anhand der Geschlechterunterschiede, entsprechend Epidemiologie, Pathogenese, Manifestationen, Auto-Antikörpervariationen sowie abweichender Prognose betrachtet werden.

Nach aktueller Studienlage sind Frauen von Kollagenosen deutlich häufiger betroffenen als Männer:

- SLE: Frauen zu Männer 10:1 [10]
- PM und DM: 3:1 [50]
- SSc: 3-14:1 [5, 79, 80]
- SS: 7-25:1 [1, 111, 112]
- Sharp-Syndrom: 3,3-8,0:1[133, 134]

Die Manifestationen des SLE unterscheiden sich je nach Geschlecht und wurden bei Männern als gehäuft kardiovaskulär/pulmonal sowie mit erhöhter Inzidenz der Lupusnephritis beschrieben [31-36]. Kürzere Intervalle von Erstsymptomatik bis zur Diagnose bei Männern werden von Autoren beschrieben, diese sind möglicherweise durch die Schwere der Manifestationen bedingt [27, 31]. Therapieresistenz, vermehrte Krankheitsaktivität und erhöhte Mortalität konnten in Studien bei Männern mit SLE gefunden werden [8, 13, 36, 177]. Unterschiedliche Auto-Antikörper-Profile bei den Geschlechtern wurden ebenfalls in Studien beschrieben [31, 36].

Männliches Geschlecht wird bei Patienten mit PM/DM nur in wenigen Studien als ein prognostisch negativer Faktor beschrieben, auch wenn Studien bisher noch

keine signifikante Korrelation von Geschlecht und Mortalität abbilden konnten [69, 71, 74, 178, 179]. Genauere Daten zu unterschiedlichen Krankheitsmanifestationen beider Geschlechter liegen nicht vor.

Verschiedene Autoren konnten männliches Geschlecht als prognostisch ungünstigen Faktor für die Gesamtprognose bei der SSc herausarbeiten [86, 94, 180, 181]. Zusätzlich werden bei männlichen Patienten verhältnismäßig gehäuft prognostisch schlechtere Manifestationen und Komplikationen wie ILD und PAH gefunden [182]. Von SSc betroffene Männer weisen auch häufiger kardiale Komplikationen z.B. Arrhythmien, und Nierenversagen auf [183]. Dies spiegelt sich in unterschiedlichen 10-Jahresüberlebensraten zwischen Männern und Frauen wider, mit 17% zu 50% in der Studie von Bose et al. (2015) [94].

Den Untersuchungen von Theander et al. (2004) zufolge geht männliches Geschlecht bei SS nicht mit einer erhöhten Mortalität einher [128]. In den Studien von Papegeorgiou et al. (2015) konnte männliches Geschlecht als Baseline-Risikofaktor für Non-Hodgkin Lymphome bei primärer SS (pSS) erhoben werden [184]. Die Untersuchungen von Zhao et al. (2015) legen ein kontroverses geschlechterspezifisches Geschehen nahe, mit geringerer Xerophthalmie, geringem BSG sowie weniger Leukopenie und geringerem Auftreten der Auto-Antikörper (Anti-SSB/La) bei Männern [116].

Eine auf die Pathogenese erheblichen Einfluss von Sexualhormonen, insbesondere Östrogene und Androstendione, wurden bei SLE und SS von Autoren beschrieben [12, 185].

Am wohl deutlichsten ist der Zusammenhang von Krankheitsgeschehen und Geschlecht, in der Literatur für SLE und SSc mit erhöhter Mortalität und schlechter Prognose bei Männern belegt. Bei PM/DM weist die Datenlage auf einen geringen bis keinen Einfluss von Geschlecht auf das Krankheitsgeschehen hin [69, 71, 74, 179]. Bei SS besteht sogar ein möglicherweise protektiver Einfluss von Krankheitsgeschehen und männlichem Geschlecht [130].

Derzeit existiert noch keine Studie, welche versucht alle Kollagenosen auf mögliche gemeinsame Ausprägungen und Unterschiede bei Komplikationen von

Männern und Frauen abzubilden. Auch gibt es bisher noch keinen gemeinsamen Score um die Krankheitsschwere aller Kollagenosen abzubilden.

Ziel dieser Arbeit war es daher, entsprechend der bisher präsentierten prognostischen Studien, die unterschiedlichen Krankheitsausprägungen, gewichtet in Hinsicht auf die Schwere der Erkrankung, zwischen Männer und Frauen zu vergleichen. Uns sind keine Studien bekannt, die einen Schweregrad-Vergleich der unterschiedlichen Kollagenose-Erkrankungen in einer Studienpopulation durchgeführt haben.

2. Material und Methodik

2.1 Ziele der Studie

2.1.1 Primäres Ziel

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Unterschiede von Krankheitsausprägung und -manifestation (Beteiligungsanzahl, klinischer Schweregrad, Therapieintensität) zwischen Männern und Frauen mit Kollagenosen.

2.1.2 Sekundäre Ziele

Das sekundäre Ziel ist die Erfassung von Unterschieden in der Krankheitswahrnehmung zwischen männlichen und weiblichen Patienten mittels dem von uns untersuchten B-IPQ in visueller Analogskala (VAS), der einer Variante des validierten „Brief-Illness Perceived Questionnaire“ (B-IPQ) Fragebogens entspricht [186].

2.2 Patientenselektion

Bei denen für die Studie rekrutierten Patienten/-innen handelt es sich um elektive ambulante Vorstellungen in der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen. Dies beinhaltet Verlaufskontrollen nach zuvor stationärem Aufenthalt, ambulante Zuweisung zur Mitbeurteilung, Therapieeinstellung, Reevaluation oder Vorstellungen im Rahmen von Kollagenose-Schüben. Dabei stellt die rheumatologische Ambulanz ein spezialisiertes überregionales Zentrum für Kollagenosen dar, mit Zuweisungen aus dem gesamten deutschen Bundesraum.

Allen Kollagenose-Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde eine Teilnahme an der Studie angeboten. Bei Wunsch einer Studienteilnahme, wurden die Patienten über den Studienablauf, Datenschutz, Abbruchkriterien, Nutzen und Risiken, sowie über weitere ethische und rechtliche Aspekte vom Studienarzt aufgeklärt. Bei vorliegendem Einverständnis erhielten diese die entsprechenden Studienmaterialien (Patienteninformationen, Einverständniserklärung, allgemeiner Fragebogen sowie B-IPQ (VAS)). Die Studienmaterialien wurden in der Regel während der Wartezeiten ausgefüllt. Bei Fehlern oder unvollständigem Ausfüllen des Fragebogens erhielten die Patienten den Fragebogen erneut postalisch oder bei erneuter Vorstellung.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit gesicherter SLE, DM/PM, SSc, Sjörgen Syndrom, UCTD, MCTD, Overlap-Syndrome mit Kollagenosen nach den jeweiligen Klassifikationskriterien
- Alter ≥ 18 Jahre

2.2.2 Ausschlusskriterien

- kein vorliegendes Einverständnis des Patienten
- Medikamenten-induzierter Lupus
- Primäres Antiphospholipid-Syndrom
- andere nicht klar definierte Overlap-Syndrome

2.2.3 Studienablauf

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und ab Rekrutierungsbeginn November 2016 bis Studienende Oktober 2018 die rheumatologische Sprechstunde besuchten, wurden, unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht, über die Studienteilnahme aufgeklärt und erhielten bei Teilnahme an der Studie mit Erteilung des schriftlichen Einverständnisses, den allgemeinen Fragebogen, sowie den B-IPQ (VAS) zum Ausfüllen. Die Patienten wurden anonymisiert und pseudonymisiert erfasst. Das Dokument zur Zuordnung von Studien-ID (Studienidentifikationsnummer) bzw.-Codierung für die Studie und

Patientennamen wurde in einer verschließbaren Kassette innerhalb der Rheumatologischen Ambulanz verwahrt. Die Dokumente waren dem Doktoranden allein zugänglich.

Zur anonymen Auswertung der Patientendaten, wurden die Fragebögen im Rahmen der Sprechstunde vom Studienarzt ausgegeben. Im Weiteren wurden die ausgefüllten Fragebögen (allgemeiner Fragebogen sowie Brief-IPQ) durch den Patienten in einem Briefumschlag verpackt/ verschlossen und verwahrt, bis diese durch den Doktoranden gesichtet wurden. Nach einer einfachen Verblindung der Patientendaten erfolgte die Datenauswertung durch den Doktoranden. Teile des Allgemeinen Fragebogens (Herkunftsland/Bildungsstand/Raucherstatus) wurde in Anlehnung an vergangene Studien der Rheumatologischen Ambulanz erstellt [187]. Die Patientennamen, das Datum der Vorstellung, das Geburtsdatum sowie die Studien-ID der Studie wurden in eine Excel-Patientenliste übertragen, der entsprechende Datenträger verblieb in der Studienambulanz.

In die Excel-Datenbank gingen die Studien-ID, das Geschlecht, Alter sowie die nach Kodierplan definierten Variablen (siehe Datensammlung und Kodierdefinitionen) ein. Es wurde sowohl der Allgemeine Fragebogen sowie der B-IPQ (VAS) ausgewertet und die Studien-ID auf den Fragebögen dokumentiert. Die Skalen des Fragebogens wurden mittels eines Lineals ausgewertet und aus Gründen der Übersicht in einer separaten Excel-Tabelle gespeichert.

Für die Datensammlung war der aktuelle rheumatologische Arztbrief des letzten Ambulanzbesuches maßgeblich. Relevant für die Datensammlung waren Diagnosen-Teil, Verlaufsbericht, Anamneseteil, körperlicher Untersuchungsbefund, Epikrise, apparative (Abdomen-Sonographie, Gelenkulterschall, Kapillarmikroskopie) und Laborbefunde, wie zum Beispiel Biopsie-Befunde, sowie der aktuelle Medikationsplan, somit zusätzliche Daten, über die im SAP ® Patientenverwaltungssystem Zugriff besteht. Die Arztbriefe der Rheumatologischen Ambulanz enthalten im Diagnoseteil sämtliche relevante Krankheitsbeteiligungen, Antikörperkonstellationen sowie im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehende Laborauffälligkeiten (z.B.

Komplementveränderungen, Herzenzym erhöhungen), die für die klinische Schweregradeinteilung herangezogen wurden. Die Briefe enthalten einen Verlaufsteil, in welchem relevante Auffälligkeiten, wie die Befunde externer Vorstellungen, Krankenhausaufenthalte, Symptome oder Beschwerden, sowie bisher applizierte Therapien protokolliert wurden, oder die vergangenen Patientenkontakte zusammengefasst wurden. Der Anamneseteil des Arztbriefes wurde auf Vorliegen von Sicca-Beschwerden und allgemein Beschwerden wie Fieber oder Arthralgien/Familien-Anamnese oder eines Raynaud-Syndrom ausgewertet. Körperliche Untersuchungsbefunde im Arztbrief stellten die Einteilungsgrundlage für relevante Weichteil- und Gelenkbeteiligungen, z.B. Fehlstellungen, Sehnenreiben, Gelenksschwellungen sowie für Hautmanifestationen z.B. mRSS oder peripher vaskuläre Manifestationen wie Narben, Pitts, Nekrosen und Amputationen dar. Bei bestätigter Lungenbeteiligung wurde aus der letzten Lungenfunktion der Soll % aus TLC (Totale Lungenkapazität), FEV1 (Ein-Sekundenkapazität) sowie DLCO_{va}, (bezogen auf das alveoläre Volumen) DLCO_{sb} (bezogen auf einen einzelnen Atemzug) dokumentiert, bei Nierenbeteiligung der aktuelle Serumkreatininwert. Bei bestätigten Kollagenose-bedingten Blutbildveränderungen, sofern nicht bereits im Diagnoseteil aufgeführt, erfolgte eine Sichtung der im SAP ® Patientenverwaltungssystem vorhandenen kumulativen Blutbildbefunde. Hiervon wurden, sofern diese mit der Kollagenose-Erkrankung korreliert wurden, die schlechtesten Blutbildwerte (zur Erfassung der Schwere der Blutbildveränderung in ersten oder zweiten Grad) entnommen. Bei bekannter PAH im Rahmen der Grunderkrankung, wurde aus der letzten echokardiographischen Untersuchung der aktuelle PAP_{sys} (ohne zuzüglichen ZVD (zentralvenöser Druck)) notiert. Auch rheumatologische Konsile bei Aufenthalten in anderen Kliniken innerhalb der Universitätsklinik Tübingen, z.B. bei intensivmedizinischen Behandlungen gingen in die Datensammlung ein. In der Epikrise wurden die Befunde diskutiert und bewertet, für die Datensammlung relevant ist die aktuelle Einschätzung. Dem aktuellen Medikationsplan wurden das aktuelle rheumatologische Therapieregime, sowie vasoaktive Therapien entnommen.

Da es sich um dynamische Krankheitsbilder handelt, erfolgte bei einem Teil der Patienten eine Fallbesprechung/-diskussion mit den behandelnden Rheumatologen, bei der fragliche Befunde sowie die endgültige Einteilung besprochen wurden.

Nur dem Doktoranden waren die Primärdaten zugänglich. Die gesammelten Primärdaten wurden entsprechend der Empfehlungen der Best-Clinical-Practice zur besseren Nachvollziehbarkeit schreibrecht und anonymisiert in einem externen Studienbuch (Research-Notebook) gesammelt. Die Details der Studie sowie der Prüfplan wurden der Ethikkommission der Universität Tübingen vor Beginn der Rekrutierung zur Beratung vorgelegt. Die Projektnummer der Studie lautet: 415/2016BO2. Zusätzlich erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

2.3 Datensammlung und Kodierdefinitionen

2.3.1 Basisdokumentation

Es werden folgende klinische Parameter aus den Daten der Krankengeschichten (Arztbrief) und dem Fragebogen entnommen, die in Beziehung zu entsprechenden Daten aus der relevanten Literatur stehen [188]:

1. Geschlecht (männlich/weiblich)
2. Alter bei Erstdiagnose
3. Alter bei Erstmanifestation
4. Diagnosen: SLE, SSc (limitiert kutane, diffus kutane, frühe- sowie progressive Form), Myositis (Dermatomyositis, Polymyositis), pSS, Sharp/UCTD, sekundäres Antiphospholipid-Syndrom. Bei Overlap Syndromen mit Nicht-Kollagenosen erfolgte eine Konsultation mit dem behandelnden Rheumatologen. Manifestationen, die klar von der Kollagenose zu trennen sind, wurden nicht kodiert, nur eindeutig Kollagenose-bedingte Manifestationen gingen in die Datenanalyse ein.

5. Schwangerschaft: Ja/Nein (Anzahl von Frauen im gebärfähigen Alter <50. Lebensjahr)
6. Aktuelle Medikation/Therapien i.R. der Kollagenose
7. Bildungsgrade aus dem Fragebogen (a. ohne Abschluss, b. Haupt-/Realschule/Lehre, c. Abitur/Fachhochschulreife, d. FH/Techniker Meisterschule, e. Hochschulabschluss oder höher).
8. Herkunftsländer wurden eingeteilt in Deutschland, Mittelmeeraanrainerstaaten und Sonstige entsprechend der Angaben im Fragebogen (wenn keine Antwort gegeben wurde, so wurde das Herkunftsland mit Deutschland bestimmt).

2.3.2 Kollagenose-Beteiligungen Definition

Beteiligungen, die dem Arztbrief entnommen werden („Diagnose“, „Verlauf und Therapie“), müssen im Allgemeinen die entsprechenden Befundmerkmale erfüllen: „V.a.“ („Verdacht auf“), „H.a.“ („Hinweis auf“), „definitive Beteiligung“, Zustand nach („Z.n.“), „beginnend“, „klinisch wahrscheinlich“ oder „grenzwertig“. Nicht kodiert wurden Befundmerkmale mit Bezeichnungen: „fragliche Beteiligung auf“, „kein sicherer Hinweis auf“, „Ausschluss von“, oder Befunde, die bereits unauffällig oder widerlegt wurden. Bei unklaren Beteiligungen erfolgte eine Fallbesprechung mit den behandelnden Rheumatologen; im Zweifel fand keine Wertung statt. Beteiligungen die als Kollagenose-bedingte „DD“ (Differenzialdiagnose) aufgeführt werden, werden nur bei entsprechend wahrscheinlicher Wertung durch den Rheumatologen im Brief („wahrscheinlich Kollagenose-bedingt“, „am Ehesten i. R. Kollagenose/Grunderkrankung“) gewertet. Ein alleiniger Verweis auf auffällige Organwerte (DLCO, PAPsys, Proteinurie) wurde nicht als Beteiligung gewertet. Alle Befunde, die nicht im Diagnoseteil des Arztbriefs oder im Teil „Verlauf und Therapien“ übertragen wurden, sind als nicht belastbar und als irrelevant eingestuft worden.

Die Organmanifestationen, bzw. der klinische Schweregrad wurden wie folgt eingeteilt und definiert:

Grad 0- Beteiligungen i. R. der Grunderkrankung:

Antikörper-Status:

Es wurden folgende positive Autoantikörper-Nachweise aus dem Arztbrief entnommen, sofern diese jemals positiv in der entsprechenden auffälligen Titerhöhe nachweisbar waren.

ANA, Anti-dsDNA, Anti-RNP (Ribonucleoprotein-Antikörper), Anti-SSA(Ro), Anti-SSB(La), Anti-Scl70, ACA, Anti-Pm-Scl, Anti-Jo1, Anti-Sm, Antiphospholipid (Anti-Cardiolipin, Anti- β 2-Glykoprotein und Lupus-Antikoagulans), Anti-Nukleoli und sonstige AK (Anti-Ku, Anti-Histon, Thrombomodulin-AK, Anti-Muskarin-AK, MI2-AK, Anti-PL12-AK, Anti-Nor). Vermerkt: Da Anti-RNA-Polymerase-Antikörper III noch nicht lange in der rheumatologischen Ambulanz bestimmt werden, wurde diesen in der Datensammlung nicht erfasst.

Allgemeine Symptome:

Fatigue, erhebliche Leistungsminderung/Abgeschlagenheit, rezidivierendes Fieber, Lymphadenopathie, Gewichtsverlust, Organomegalie, sofern der Kollagenose zugeordnet.

Allgemeine Befunde wie Arthralgien und Myalgien wurden nur eingeschlossen, wenn diese i. R. der Grunderkrankung aufgetreten sind und wenn nicht bereits eine Beteiligung des Bewegungsapparates vorliegt (siehe Grad 2-Beteiligungen).

Therapieregime im Grad 0.:

Es wurde keine immunsuppressive oder vasoaktive Therapie etabliert.

Grad 1- Beteiligungen i.R. der Grunderkrankung

Hautbeteiligung:

Gewertet wurden die vom betreuenden Facharzt für Rheumatologie der Kollagenose zugeordneten Manifestationen bzw. Effloreszenzen:

- I. Histologische Hautbefunde: Vaskulitis, histologisch gesicherte Vaskulopathie, sonstige histologisch gesicherte Hautbefunde i.R. der Kollagenose

- II. mRSS, reduzierte Mundöffnung in cm Zahnreihenabstand (MÖF), für SSc Patienten aus dem Untersuchungsteil (wenn nicht in aktueller Vorstellung untersucht, dann wird der letzte Befund gewertet)
- III. Lichtempfindlichkeit (SLE/SS/Sharp/Overlap)
- IV. Calcinosis Cutis/ Sklerodaktylie/ Teleangiektasie/ Frenulumsklerose (SSc/Overlap/Sharp/UCTD)
- V. Gottron Papeln/ Dermatitis/ Erythem/Mechaniker-Hände (Dermatomyositis/Overlap/Sharp/UCTD)
- VI. Sonstige Effloreszenzen: Schmetterlingserythem/ Urtikaria/ Exanthem/ Plaque/ orale Ulzera

Geringfügige Blutbild-Veränderungen (BB-1):

Vom Rheumatologen im Arztbrief als Kollagenose-bedingte Zytopenie, Komplementaktivierung oder Hypergammaglobinämie gewertete Laborveränderungen wurden erfasst.

Anämie mit Hb>10mg/dl (bis zum geschlechterspezifischen Referenzwert), Hypergammaglobinämie, C3/C4-Verminderung, Thrombozyten >100.000/μl (bis zum geschlechterspezifischen Referenzwert)

Peripher vaskuläre Beteiligung:

Eine der folgenden Beteiligungen muss vorliegen, damit eine peripher vaskuläre Beteiligung bestätigt werden kann:

- I. Raynaud-Syndrom:
 - Grad 0 keine vasoaktive Therapie erforderlich
 - Grad 1 vasoaktive Therapie erforderlich (siehe Therapieregime 1 - vasoaktive Therapie)
 - Grad 2 Narben oder Pitts
 - Grad 3 Ulzera

- Grad 4 Gangrän, Rattenbissnekrose oder Z.n. Amputation
- II. Pathologische Kapillarmikroskopie mit mindestens einem der folgenden Befunde: Micro-/Blutungen, Rarefizierung, avaskuläre Felder, Büschelkapillaren, Megakapillaren, oder falls nicht näher definiert oder im Befund dargestellt, bei Wertung als pathologisch.
 - III. Arteriell-venöse Verschlüsse, im Speziellen: Gefäßstenosen, Thrombosen (i.R. APLS oder V.a. APLS), Gefäßabbrüche, sonstige vaskulärbedingte Amputationen)

Drüsenbeteiligung:

Klinisches Sicca-Syndrom, auffälliger Schirmer-/ Saxontest, histologische Befundsicherung, Sialadenitis oder sonstige auffällige bildgebende Befunde i.R. Grunderkrankung (durch den Rheumatologen gewertet).

Therapieregime im Grad 1.: Die entsprechenden Therapieregime wurden zur Definition der kombinierten Krankheitsgrade (Gesamtschweregrad) verwendet. Die Therapieregime im Grad 1. der Beteiligungen entsprechen den folgenden Substanzen als kombinierte oder alleinige Therapie:

GC (nur systemisch), HCQ, NSAR; vasoaktive Therapie (Iloprost, ERA, PDE-5 Hemmer, Calciumkanalantagonisten soweit keine arterielle Hypertonie bekannt ist).

(Bei Kombination von ERA und PDE sowie bei PAH können Patienten auch in Gesamtschwere-Grad 3 hochgestuft werden, hierfür siehe Gradeinteilung).

Grad 2- Beteiligungen i.R. der Grunderkrankung

Moderat bis schwere Blutbildveränderungen:

Bei Wertung Anämie (Hämoglobin) $Hb < 10$ mg/dl oder Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100.000/\mu$) oder Leukozytopenie (Leukozyten $< 4000/\mu l$) i.R. der Grunderkrankung durch den Rheumatologen im Arztbrief.

Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts:

Eine der folgenden Manifestationen wird als obere Gastrointestinaltrakt-Beteiligung gewertet:

- I. pathologischer Breischluck, Manometrie, Ösophagusdilatation in der Bildgebung, Dysphagie i.R. Grunderkrankung (Myositis und SSc-Patienten)
- II. Refluxerkrankungen (eine Refluxerkrankung wird i.R. der SSc gewertet, wenn folgende Punkte zutreffen: Bei Befundmerkmal „Ösophagusbeteiligung“ und gleichzeitiger Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren, soweit keine Refluxerkrankung als Nebenerkrankung bekannt ist und die Refluxbeschwerden beim Patienten bekannt sind und nicht im Arztbrief ausgeschlossen wurden
- III. Hepatopathie, Autoimmunhepatitis wenn i.R. der Kollagenose gewertet.

Serositis:

Pleuritis, Perikarditis, Perikarderguss, sowie Aszites.

Bewegungsapparat:

Eine der folgenden Beteiligungen muss i.R. der Kollagenose vom Rheumatologen gewertet sein:

- I. Gelenkbeteiligung bei bildgebenden Befunden oder klinischer Wertung aus den Arztbrief: Arthritis, Synovialitis, Tendinitis, Tendovaginitis, Enthesitis i.R. der Kollagenose, Weichteilbeteiligung (Fehlstellung, kleiner/großer Faustschluss inkomplett/erheblich eingeschränkt, Extensions-, Flexionsdefizite, Tendon-Friction-Rubs, Sehnenreiben) für SSc/Sharp/Overlap/UCTD.
- II. Muskuläre Beteiligung: Bildgebende Befunde, pathologische Histologie, Elektromyogramm, Begleitmyositis mit CK Erhöhung i.R. der Kollagenose (nicht Steroid-Myopathie).

Sonstige Grad 2 Befunde:

Milzinfarkt und Lungenarterienembolie i.R. von APLS, Skleritis, Transitorische Ischämische Attacke (TIA), Veränderungen des Augenhintergrunds i.R. der Kollagenose-Beteiligung.

Therapieregime im Grad 2.: Die entsprechenden Therapieregime wurden zur Definition der kombinierten Krankheitsgrade verwendet. Die Therapieregime im Grad 2. der Beteiligungen entsprechen den folgenden Substanzen als kombinierte oder alleinige Therapie: MTX, CSA, AZA, MMF, LEF.

Grad 3- Beteiligungen i.R. Grunderkrankung:

Nierenbeteiligungen:

Lupusnephritis, Nephrotisches/Nephritisches Syndrom, Renale Krise/Akutes Nierenversagen, Chronisches Nierenversagen, Tubulointerstitielle Erkrankungen/Tubuläre Azidosen, sonstige Formen von Nierenbeteiligung wie Niereninfarkt i.R. APLS werden bei entsprechender Wertung im rheumatologischen Arztbrief als Nierenbeteiligung erfasst. Es erfolgt keine Wertung bei alleinigem Verweis auf eine Proteinurie (sofern nicht zusätzlich V.a. Nierenbeteiligung als Befundmerkmal aufgeführt ist).

- I. Proteinurie
- II. Akutes Nierenversagen/ sonstige Nephropathien

Lungenbeteiligung:

Bei Lungenbeteiligungen werden zusätzlich aus der letzten verwertbaren LUFU (Lungenfunktion) und Bodyplethysmographie DLCO-sb/va, FVC (funktionelle Vitalkapazität), TLC und FEV1 zum Vergleich der Kohorten gesammelt. Es erfolgt keine Wertung bei alleinigem Verweis auf eine auffällige Diffusionskapazitäts-Messung (sofern nicht zusätzlich der V.a. eine Lungenbeteiligung geäußert wird).

- I. Fibrose, interstitielle Lungenerkrankungen im Computertomogramm (CT) oder sonstigen bildgebenden Verfahren
- II. Alveolitis in der BAL (bronchoalveoläre Lavage), Biopsie oder bildgebenden Verfahren

Pulmonal-arterielle Hypertonie:

Der im Arztbrief zuletzt verwertbare echokardiographisch bestimmte systolische pulmonal-arterielle Druck (PAPsys) wurde erfasst. Es erfolgte keine Kodierung bei alleinigem Verweis auf erhöhte PAPsys-Werte (sofern nicht zusätzlich V.a. PAH geäußert wird).

Herzbeteiligung:

Histologische und bildgebende Befunde einer Myokardfibrose, Myokardinfarkte i.R einer APLS, Karditis bei entsprechend erhöhten Herzenzymen, hypertone Entgleisungen, wenn durch den behandelnden Rheumatologen als Manifestation gewertet, sowie sonstige Wertung einer kardialen Beteiligung.

Sekundäre Beteiligungen wie kardiale Dekompensation bei PAH oder nephrogene Hypertonie wurden hier nicht gewertet.

Beteiligung des unteren GI-Traktes:

Sämtlich im rheumatologischen Arztbrief im Diagnosen-Teil gewertete untere gastrointestinale Beteiligungen mit schwerer Obstipationsneigung, chronische Diarrhoen, Stuhlinkontinenz oder schwere Resorptionsstörungen.

ZNS-Beteiligung:

Sämtliche bildgebende oder klinische Manifestationen, die als zentralnervöse Beteiligung gewertet wurden, einschließlich zerebraler Vaskulitis, Myelitis, Schlaganfall i.R. APLS, neuropsychiatrische SLE, Aphasien, Paresen, Marklagerläsionen.

Therapieregime im Grad 3.:

Therapieregime im Grad 3 werden entsprechend in 3a. und 3b. aufgeteilt, um terminal Erkrankte oder besonders schwere Verläufe kenntlich machen. Für den kombinierten Schweregrad (Gesamtschweregrad 3) wurde mit mindestens einer von beiden Therapie Regime 3a/b behandelt.

Die folgenden Substanzen entsprechen den Therapieregimen 3a- und 3b:

Therapieregime 3a.: CYC, RTX, BELI, sonstige Antikörper-Therapien, IVIG

Therapieregime 3b.: Stammzelltransplantation, Apherese-Therapie, supportive Therapie bei Kollagenose-Beteiligung: Dialyse, Heimsauerstoff, Beatmung, PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) -Sonden, Stomaversorgung, „Intensivpflichtigkeit“ bei Kollagenose (Kollagenose ist Hauptdiagnose des Intensiv-Arztbriefs), Pflegestufe, Indikation zur Organtransplantation.

2.3.3 Definition des klinischen Schweregrades

Ermittlung des Gesamtschweregrades 1-3:

Der Gesamtschweregrad 1-3 entspricht dem Grad der höchsten Organmanifestation sowie des höchsten Therapieregimes (z.B. Grad 1 zu Therapieregime 1, Grad 2 zu Therapieregime 2, Grad 3 zu Therapieregime 3a./3b.). Also bei höchster Organmanifestation im Grad 3. (z.B. Nierenbeteiligung) und Therapieregime 3 a., liegt der Gesamtschweregrad bei 3. Bei Diskrepanz von Beteiligungen und Therapieregime erfolgte eine entsprechende Abwertung der höchsten Organbeteiligung um einen Grad, z.B. falls die höchste Organmanifestation bei Grad 2 (z.B. Serositis) gewertet wurde und eine Patientin bzw. ein Patient bisher keine der definierten Therapieregime (1.-3.b) erhielt, erhält diese/r einen Gesamtschweregrad von 1.

Dementsprechend wurde ein Gesamtschweregrad von 3 gewährt, bei Therapieregime Grad 3a./b. und Organbeteiligung Grad 3. Wurde eine vasoaktive Therapie mit sowohl PDE-5 Hemmer und ERA im Rahmen einer Kollagenose-bedingten PAH etabliert und ist noch kein Therapieregime Grad 3a/3b etabliert, so konnte nach Fallbesprechung mit den behandelnden Rheumatologen auch ein Gesamtschweregrad 3 vergeben werden.

Gesamtschweregrad 0:

Grad 1 Beteiligung und keine Therapie

Gesamtschweregrad 1:

Grad 1 Beteiligung und Therapie Grad 1

Grad 2 Beteiligung und keine Therapie

Grad 2 Beteiligung und Therapie Grad 1

Grad 1 Beteiligung und Therapieregime 2 und 3a/b (theoretisch).

Gesamtschweregrad 2:

Grad 2 Beteiligung und Therapie Grad 2

Grad 2 Beteiligung und Therapie Grad 3a/b

Grad 3 Beteiligung und Therapie Grad 1 und 2 oder keine Therapie

Gesamtschweregrad 3:

Grad 3 Beteiligung und Therapie Grad 3a/b

Grad 3 Beteiligung PAH mit kombinierter ERA und PDE (nach entsprechender Fallbesprechung)

Ermittlung des Organschweregrades 1-3:

Der höchste Organschweregrad wurde entsprechend der höchsten Organmanifestation Grad 0 bis 3, unabhängig vom bisher applizierten Therapieregime (1-3b) definiert.

Organschweregrad 1: Grad 1 Beteiligung

Organschweregrad 2: Grad 2 Beteiligung

Organschweregrad 3: Grad 3 Beteiligung

2.4 Untersuchung der Krankheitswahrnehmung mit dem B-IPQ (VAS)

Eine weitere zentrale Fragestellung der Dissertation konzentriert sich auf mögliche Unterschiede in der Krankheitswahrnehmung zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Der B-IPQ (Brief Illness Percieved Questionair) ist ein etablierter Fragebogen, den zahlreiche Autorengruppen zum Erforschen der Krankheitswahrnehmung bei diversen akuten sowie chronischen Erkrankungen nutzen [189-192].

Die theoretische Grundlage der Krankheitswahrnehmung ist als Leventhals Common Sense Model oder „Selbst-Regulations Model“ bekannt [193-195]. Dieses besagt, dass ein Individuum interne Stimuli (z.B. Symptome) sowie externe Stimuli der Krankheit (z.B. Informationen durch Angehörige oder Ärzte) als kognitive Repräsentationen verarbeitet [196]. Der Prozess ist selbstregulativ, da die entstehenden Kognitionen durch emotionale Zustände generiert werden, die die Erkrankung als Bedrohung der Gesundheit erzeugt. Diese treten dann miteinander im Rahmen einer „Feedback-Schleife“ in Wechselwirkung. Die Regulation der emotionalen Zustände geschieht durch Aktionspläne [194].

Die Krankheitswahrnehmung ist ein (psychologisches) Konstrukt, das in dieser Arbeit mit dem B-IPQ (VAS) erfasst wurde. Dieser entspricht der validierten Ursprungsversion B-IPQ, jedoch ist die Darstellung der Antwortmöglichkeiten als visuelle Analogskala (VAS) unterschiedlich. Der B-IPQ erwies sich für Patienten als leicht verständlich und ist schnell zu komplettieren [186].

Der Fragebogen erfasst die kognitiven sowie emotionalen Repräsentationen, die die Krankheitswahrnehmung für jeden Patienten konstruieren in 9 Items:

- „Konsequenzen“ (i1: wahrgenommener Einfluss der Erkrankung auf das Leben)
- „Zeitlicher Verlauf“ (i2: wahrgenommene Dauer der Erkrankung)
- „Persönliche Kontrolle“ (i3: wahrgenommene persönliche Kontrolle über die Erkrankung)
- „Therapiekontrolle“ (i4: wahrgenommene therapeutische Kontrolle)
- „Identität“ (i5: wahrgenommene Intensität der Symptome)
- „Sorge“ (i6: wahrgenommene Sorgen)
- „Kohärenz“ (i7: Verständnis über die Erkrankung)
- „Emotionale Beteiligung“ (i8: Wahrnehmung von Emotionen)
- „Ursachen der Erkrankung“ (i9: von der Patientin/ vom Patienten angenommene Ursache/n der Erkrankung)

Dabei gehören die Items „Konsequenzen“ (i1), „zeitlicher Verlauf“ (i2) persönliche Kontrolle (i3), „Therapiekontrolle“ (i4), „Identität“ (i5) zu den kognitiven Repräsentationen der Krankheitswahrnehmung. Die Items „Sorge“ (i6) und „emotionale Beteiligung“ (i8) werden zu den emotionalen Repräsentationen gezählt. Das Item „Kohärenz“ stellt eine eigene Domäne dar [186].

Das Item „Ursachen der Erkrankung“ (i9) stellt eine offene Frage am Ende des Fragebogens dar, die die Möglichkeit bietet 3 Krankheitsursachen frei zu benennen.

Die Banden der Fragenskalen (i1-i8) sind 10 cm lang, sodass Vergleichbarkeit der Skalen der ersten acht Items des B-IPQ (VAS) gewährleistet ist. Die metrische Darstellung der Skalen erlaubt die Kalkulation von Mittelwerten und eine genaue Messung. Die Patienten/-innen erhalten die Instruktion, mit Hilfe eines Strichs auf der Skalenlinie, eine Antwort zu markieren, die ihrer Krankheitswahrnehmung in den jeweiligen Items i1-i8 entspricht. Dabei ist zu beachten, dass die Item i3 (persönliche Kontrolle), i4 („Therapiekontrolle“) sowie i7 Kohärenz gegensätzlich gepolt zum übrigen Fragebogenitems dargestellt sind (0=keine Kontrolle/ kein Verständnis, 10=extreme Kontrolle/ extremes Verständnis). Alle Items werden statistisch jedoch gleich gepolt erfasst.

Am Beginn und Ende der Skalenlinie befinden sich die jeweils entgegengesetzten Pole der „absoluten“ Antwortmöglichkeiten (z.B. überhaupt keine Beschwerden vs. viele starke Beschwerden, absolut keine Kontrolle vs. extreme Kontrolle), die von der Grundversion übernommen wurden. Es erfolgt eine Messung der einzelnen Items mit dem Lineal, dieses wird horizontal auf der Skala angelegt, sowohl die Signaturen für 0 cm und 10 cm sind dabei gleich auf beiden Enden der Skalen dargestellt. Gemessen wird im Schnittpunkt der Markierung.

Da die Grundskala der numerische Rating-Skala (NRS) von 0-10, korrespondierend zur VAS 0-10 cm, beibehalten wird und die Abstände gleichmäßig verbleiben, kann das ursprüngliche Auswertungsschema beibehalten werden. Eine niedrigere Gesamtsumme/ Gesamt-Score der Items i1-

i8 beschreibt dabei eine „benigne“ Krankheitswahrnehmung, ein hoher Gesamt-Score beschreibt eine intensivere/schwerere Krankheitswahrnehmung [197].

Die Mittelwerte der einzelnen Items konnten zwischen den Geschlechtern verglichen werden und wurden bei Kollagenosen sowie zahlreichen weiteren Erkrankungen (Asthma, Diabetes, SS, SLE, SSc) früherer Studien untersucht [192, 198, 199].

Diese beiden Kohorten erhielten zudem einen eigenen allgemeinen Fragebogen:

1. Selbst entworfener allgemeiner Fragebogen mit sieben Items über Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, rheumatologische Erkrankungen in der Familie, Bildungsstand (Bildungsgrad: 9 Jahre, 12 Jahre, >12 Jahre)

Die demographischen Angaben aus dem allgemeinen Fragebogen, die Diagnosen, die Erkrankungsdauer, sowie Erstmanifestationsdaten wurden dafür statistisch zwischen den Geschlechtern untersucht. Eine Korrelation einzelner Fragebogenitems (B-IPQ) mit demographischen und klinischen Variablen erfolgte. In einem weiteren Schritt wurden die Qualitätskriterien für Fragebögen überprüft, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Qualitätskriterien für empirische Untersuchungen mit Fragebögen beinhalten unter anderem Reliabilität (Genauigkeit der Messungen), Objektivität (Unabhängigkeit der Ergebnisse von Rahmenbedingungen) sowie Validität (Gültigkeit der Messungen). Reliabilität misst in wie weit ein genutzter Fragebogen frei von zufälligen Fehlern ist. Dafür wird die Interne Konsistenz (wie gut die Fragebogenitems miteinander in Beziehung stehen), mittels des Cronbachs Alphas, sowie die Reproduzierbarkeit (ob das Fragebogenergebnis bei Wiederholung stabil ist) erhoben. Die Validität gibt darüber Auskunft ob der Fragebogen „das misst was er messen soll“ (Lohr et. al) [200]. Validität kann laut Lohr et al. (1996) auf den Inhalt bezogen sein (Beurteilung durch Experten), auf das Konstrukt (durch logische Beziehung zu theoretischen assoziierten Instrumenten oder Unterschieden bei verschiedenen Patientengruppen) bzw. nach etablierten Kriterien (Beziehung zu weiteren validierten Instrumenten des gleichen Konstrukts) [200, 201]. Die Validität und Reliabilität des B-IPQ wurde in Studien bestätigt [186]. Im Rahmen unserer Studie erfolgte ein Test der

„Messgenauigkeit des Fragebogens“ (interne Konsistenz) mit dem Cronbachs Alpha.

Aus den Fragebogenitems wurde ein Score gebildet, dieser steht repräsentierend für den Grad der Krankheitswahrnehmung. Unterschiede der Krankheitswahrnehmung wurden bei Männern und Frauen sowie den verschiedenen Kollagenosen untersucht.

Im Fall von Fragebogenitem (i9) „Ursachen“ wurden folgende semantische Felder definiert: Stress, Genetik, Umwelt, Hormone/ Schwangerschaft, Behandlungen/ Behandlungsfehler, Infektionen/ Impfungen, Autoimmunität, unbekannte Ursachen oder sonstige Ursachen. Die Benennung von Krankheitssymptomen, der Kollagenose-Erkrankung wurde nicht gewertet. „Stress“ als Krankheitsursache liegt vor, wenn der Patient körperliche, psychische-, sozial- oder berufliche Stressoren angaben. Folgende Nennungen wurden als „sonstige Ursachen“ gewertet: Allergien, Lebensweisen (z.B. Schlafmangel, Rauchen), Vorerkrankungen, sowie weitere nicht anderen semantischen Feldern zuordenbare z.B. Pech/Schicksal, Implantate. Dem semantischen Feld „Umwelt“ werden bei Nennung von Umweltgiften (z.B. Quecksilber) physikalischen Noxen (z.B. Sonne, Nässe, Kälte, UV-Strahlung), oder bei Verweis auf die Ernährung/Nahrung gewertet. Als „Hormon oder schwangerschaftsbedingte“ Ursachen wurden folgende Nennungen gewertet: „Antibabypille“, „die Pille“, „Schwangerschaft“, „Hormontherapien“ oder Assoziierte.

Als „Behandlungsfehler/Behandlungsbedingte“ Ursachen wurden folgende Angaben gewertet: zu spätes Erkennen einer Erkrankung, erfolgte oder zu spät / oder nicht erfolgte Eingriffe und Therapien, Chemotherapie, sowie verpasste Untersuchungen. Zu dem semantischen Feld der „Infektions- oder Impfungsbedingten Ursachen“ („Infektion/ Impfung“) gehören Nennungen von Viruserkrankungen, Parasiten, bakteriellen Infektionen oder in Erkrankungszusammenhang gebrachte Impfreaktionen. Autoimmunität wurde als Ursache gewertet bei Benennung eines autoimmunen Mechanismus.

2.5 Hypothese und Statistik

Als Nullhypothese (H₀) wurde definiert, dass es keinen geschlechtsspezifischen Einfluss auf den klinischen Erkrankungsgrad und die Krankheitswahrnehmung gibt. Ein p-Wert <0,05 wird als signifikant angesehen.

Die Software IBM ® SPSS ® Statistics, Version 25.0.0.1 wurde für die Datenanalyse verwendet. Die Primärdaten wurden in zwei Excel-Tabellen (SAP ® Datensatz/ Arztbrief, sowie für Fragebögen) entsprechend Kodierplan und Definitionen gesammelt und später zusammengeführt.

Zu deskriptiven Auswertungszwecken wurden überwiegend nominal und ordinal skalierte Variablen verwendet, dabei wurden vor allem Häufigkeitsverteilungen in absoluten Häufigkeiten (n) sowie in Prozenten berechnet und angegeben. Die Datensätze wurden nach Geschlecht (männlich/weiblich) unterteilt, es erfolgte eine weitere Unterteilung nach den im Methodikteil aufgeführten Diagnosen.

Folgende ordinal skalierte Variablen wurden aus dem Primärdatensatz berechnet:

- 4 Therapiegruppen (T1, T1+2, T1+2+3a, T1+2+3a+3b) aus den Therapieregimen als Maß für die Therapieintensität
- Die Altersgruppen (18-30, 31-50, 51-70, >70 Jahre) wurden entsprechend der Altersverteilung eingeteilt
- Die Patienten wurden entsprechend der Erkrankungsdauer (in die Gruppen unter 0- 3 Jahren, 4-bis 7 Jahre, 8-12 Jahre, mehr als 13 Jahre) eingeteilt
- Der klinische Schweregrad wurde entsprechend des Gesamtschweregrades 0-3 sowie des Organschweregrades 1-3 (siehe Methodik) eingeteilt.

Aus dem Datensatz wurden, zum Stichproben-Vergleich, die Mittelwerte aus den folgenden metrisch skalierten Variablen berechnet:

Durchschnittsalter aus dem Alter der Patienten, mRSS 0-51 Punkte, DLCOsb in %, TLC in %, FVC, in % MÖF in cm, PAPsys (ohne ZVD) in mmHg, sowie die Fragebogenitems 1-8 jeweils von 0-10cm.

Folgende metrisch skalierte Variablen wurden aus den Primärdatensatz berechnet:

- Anzahl der Therapien (kumulative Therapieregime) - aus der Summe der unterschiedlichen Therapieregime T1-T3b von 0-4
- Schweregrad der Krankheitswahrnehmung: Summe der Fragebogenitems von 0-50 (Summe der gleich gepolten Antworten: Konsequenzen, persönliche Kontrolle, Identität, Sorge und emotionale Beteiligung).
- Anzahl der Beteiligungen 0-14 (Summe aus): Hautbeteiligung, periphere vaskuläre Beteiligung, Sicca-Syndrom, Blutbildveränderungen-Grad 2, obere und untere gastrointestinale Beteiligungen, Serositis, Beteiligungen des Bewegungsapparats, oder sonstige Grad 2- Beteiligungen; ZNS-Beteiligung, kardiovaskuläre Beteiligung, Nierenbeteiligung, Lungenbeteiligung und PAH).

Der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter-Test nach Fisher wurden zur Untersuchung nominaler Variablen (Geschlecht) auf ordinale, wie den klinischen Gesamtschweregrad 0-3 sowie Organschweregrade 1-3 verwendet. Der Exakte Test nach Fisher wurde für einen Stichprobenumfang <20 verwendet, bzw. wenn $\geq 20\%$ der Zellen eine erwartete Häufigkeit <5 haben.

In einem weiteren Schritt fand der Mann-Whitney U-Test für mindestens ordinale, nicht parametrisch verteilte, abhängige Variablen Anwendung. Der U-Test ermittelt mittels Rangsummen-Bildung die Zugehörigkeit der Ausprägungen (männlich/weiblich) der unabhängigen Variable (Geschlecht) zur Grundgesamtheit der abhängigen Variable. Der U-Test wurde verwendet zur Berechnung des Einflusses der unabhängigen Variable (Geschlecht) auf: Anzahl der Therapien, Therapiegruppen, Gesamtschweregrad, Organschweregrade, sowie Anzahl der Beteiligungen. Der U-Test fand ebenfalls Verwendung bei abhängigen Variablen mit vielen statistischen Ausreißern. Bei mehreren unabhängigen Variablen, z.B. den Kollagenose-Diagnosen (SS, SSc, SLE, PM/DM, Sharp/UCTD) wurde bei statistischer Analyse mit einer nicht-normalverteilten, metrischen, abhängigen Variable (Grad der

Krankheitswahrnehmung) der Kruskal Wallis Test benutzt, ein Signifikanzniveau von <0.05 wird als signifikant angesehen.

Normalverteilte abhängige Variablen, wie die Anzahl der Beteiligungen, erfüllten die Anforderungen für den t-Test, dabei wurden die entsprechenden Mittelwert-Unterschiede von Gruppen verglichen. Die Vorüberprüfung auf Varianzgleichheit erfolgte mit dem Levene-Test. Aufgrund der zentralen Grenzwertsatzes konnten bei einer Gruppengröße >30 Patienten parametrische Tests auch für eine Subgruppenanalyse bei SSc und SLE verwendet werden.

In der weiteren Analyse erfolgte eine Berechnung einer ordinalen Regression. Hierbei errechnet sich ein mathematisches Modell, welches das Verhältnis ordinaler abhängiger Variablen auf unabhängige Variablen in einen Zusammenhang bringt. Das Signifikanzniveau von <0.05 wird als signifikant für das Regressionsmodell bzw. die Regressionskoeffizienten angesehen. In einem weiteren Schritt errechnet sich mittels Parameterschätzung, der eine Schätzfunktion darstellt, die mit Lage- und Streuungsparametern, die Merkmale der unabhängigen Variable (Geschlecht) in den Stichproben der ordinalen, abhängigen Variable beschreibt. In konkreter Anwendung wird die Lage eines Vergleichswerts (z.B. männlicher Patient mit Gesamtschweregrad 3) mit den Schwellwerten der ordinalen Variable im Merkmal einer weiteren unabhängigen Vergleichsvariable (z.B. weiblicher Patient Gesamtschweregrade 0,1 und 2) verglichen. Für einen detektierten Lageunterschied wird ein Signifikanzniveau von <0.05 als signifikant angesehen.

Eine Bonferroni-Korrektur erfolgte zur Einschätzung des Signifikanzniveaus der Kollagenose-Beteiligungen innerhalb der untersuchten unterschiedlichen Kollagenosen (n), hier gilt ein Signifikanzniveau von $p=0.05/n$. Im Rahmen der Subgruppenanalyse zwischen SLE und SSc verzichten wir jedoch auf eine Bonferroni-Korrektur.

Für die Interpretation der Güte der Regression wurde aufgrund des ordinalen Skalenniveaus der abhängigen Variablen (Gesamtschweregrad, Therapiegruppen, Organschweregrad) zur Aufklärung der Varianzen das Pseudobestimmtheitsmaß (Pseudo-R Quadrat) verwendet. Dieses kann einen

Wert von 0-1 (0-100%) annehmen, ein höherer Wert beschreibt ein solideres Regressionsmodell.

Mittels der Korrelation nach Spearman wurden metrisch skalierte Variablen auf einen statistischen Zusammenhang mit mindestens ordinalen Variablen überprüft. Der Korrelationskoeffizient zeigt die Größe des Zusammenhangs an, das Vorzeichen die Richtung. Ein Signifikanzniveau <0.05 wird als signifikant angesehen. Der Test fand für die Korrelationen der Erkrankungsdauer, von einzelnen Fragebogenitems, den Grad der Krankheitswahrnehmung mit ordinalen und metrischen Variablen Anwendung.

Zur Untersuchung der internen Konsistenz des B-IPQ (VAS) wurde der Cronbachs Alpha verwendet. Hier erfolgt eine virtuelle Messwiederholung der Skalenitems mit der ein Aspekt der Reliabilität eines Fragebogens untersucht wird. Dabei wird aus der durchschnittlichen Korrelation der Fragenitems zusammen mit einem Korrekturfaktor verrechnet, wie stark der Zusammenhang zu einem einheitlichen Konstrukt (Krankheitswahrnehmung) ist. Hierbei deutet ein hoher errechneter Cronbachs Alpha $>0,7$ auf eine akzeptable interne Konsistenz und Güte einer Fragebogenskala mit wenig „Rauschen“ in der Messung. Die statistische Aussagekraft ist störanfällig bei Kurzskalen, bestehend aus wenigen Fragebogenitems wie in diesem Fall, zudem besteht eine höhere Anfälligkeit für Messartefakte [202]. Die Korrelation der einzelnen Fragebogenitems untereinander wurde zur Beschreibung der Einheitlichkeit in der Inter-Item-Korrelationsmatrix dargestellt.

Die Datensammlung und der Studien-Einschluss verlief unter Vernachlässigung verfälschender Einflussgrößen (definiert in den Ausschlussfaktoren zur Reduktion verfälschender Morbidität), entsprechend wurden schwangere Patientinnen im Rahmen bestimmter statistischer Analysen ausgeschlossen.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Im Rahmen der Studie wurden 242 Patienten im Zeitraum von November 2016 bis Oktober 2018 rekrutiert. Bei vier Patienten lagen Ausschlusskriterien vor, drei

Patienten gaben kein gültiges Einverständnis, ein Proband war nicht zuzuordnen. Elf Fragebögen waren unvollständig oder ungültig. 52 Patienten erhielten mehrmalig den Fragebogen, davon wurde 29 Patienten der Fragebogen erneut postalisch zugesandt.

Insgesamt wurden die Daten von 234 Patienten in der Studie ausgewertet. Die Studienkohorten setzten sich zu 25,2% aus Männern (n=59) und zu 74,8% aus Frauen (n=175) zusammen. Das Durchschnittsalter zum Rekrutierungszeitpunkt betrug 47,7 Jahre (Standardabweichung (SD): $\pm 15,45$), der älteste Patient ist 85 Jahre alt, der jüngste Patient ist 18 Jahre alt. Vierzehn (5,98%) Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung schwanger. Insgesamt 100 Frauen (57,1% aller Frauen) waren jünger als 50 Jahre.

61% (n=36) der männlichen Studienpatienten hatten die Diagnose SSc, 18,6% (n=11) SLE, 10,2 % (n=6) Myositis (DM, Jo-1 Syndrom oder PM), 8,5% (n=5) hatten ein Sharp- oder Overlap-Syndrom mit anderen Kollagenosen, nur ein Mann hatte SS, dies entspricht 1,7% aller Männer.

In der weiblichen Kohorte hatten 37,2% (n=65) SLE, 35,4% (n=62) SSc, 10,9 % (n=19) das Sharp- oder Overlap-Syndrom, weitere 10,9% (n=19) litten unter einem SS, bei 5,7% (n=10) lag eine Myositis vor. 23,5% (n=55) aller Patienten hatten einen lcSSc-Subtyp, 41,67% (n=15) der männlichen SSc-Kohorte, 25,4% bezogen auf alle Männer. lcSSc war in 64,5% der weiblichen SSc-Kohorte (n=40) oder bei 22,9% aller Frauen zu finden. Insgesamt 33 Patienten (14,1%) hatten einen dcSSc-Subtyp, davon 17 Männer (47,2% der männlichen SSc-Kohorte, 28,8% aller Männer) und 16 Frauen (25,8% der weiblichen SSc-Kohorte, oder 9,1% aller Frauen).

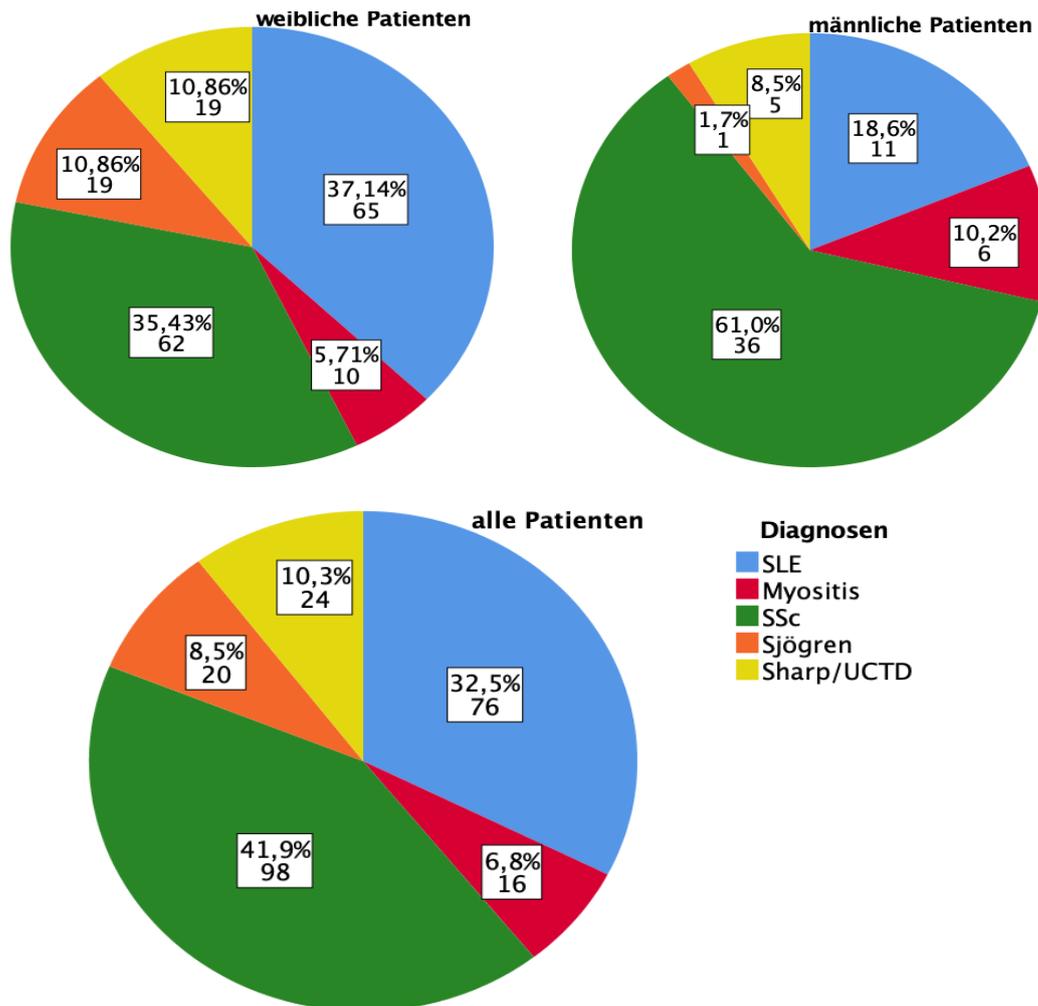


Abbildung 1: Kollagenosen nach Geschlechterkohorten in % (oben), n = (unten)

Insgesamt hatten 9,4% (n=22) aller Patienten ein sekundäres APLS, 8,5% (n=5) der männlichen und 9,7% (n=17) der weiblichen Stichprobe. Im Chi-Quadrat-Test sind Männer signifikant häufiger in der SSc-Kohorte (p=0.001), Frauen sind häufiger in der SS-Kohorte (p=0.029), sowie in der SLE-Kohorte (p=0.009) vertreten. Innerhalb der weiblichen Stichprobe waren 16% (n=28) in der Altersgruppe von 18-30 Jahren, 43,4% (n=76) in der Altersgruppe von 31-50 Jahren, 30,9% (n=54) in der Altersgruppe von 51-70 Jahren, 9,7% (n=17) der weiblichen Patienten waren älter als 70 Jahre.

In der männlichen Stichprobe zeigte sich folgende Altersverteilung: 10,2% (n=6) 18-30 Jahre, 45,8% (n=27) 31-50 Jahre, 35,6% (n=21) 51-70 Jahre, 8,5% (n=5) waren über 70 Jahre. Die Altersverteilung, dargestellt in Abbildung 2, ist in beiden Stichproben vergleichbar.

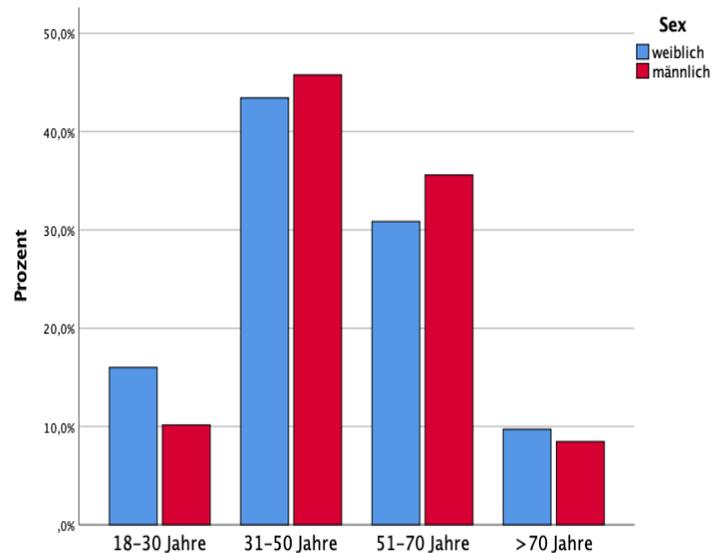


Abbildung 2: Histogramm- prozentuale Verteilung der Altersgruppen beider Geschlechterkohorten

In Hinsicht auf die Erkrankungsdauer (Erstdiagnose bis zum Ausfüllen des Fragebogens) der Patienten zeigten sich folgende Verteilungen: 20,6% (n=36) der weiblichen Patienten hatten eine Erkrankungsdauer von bis zu 3 Jahren, 20,6% (n=36) waren seit 4-7 Jahren erkrankt, 21,7% (n=38) waren seit 8-12 Jahren erkrankt, 23,4% (n=41) waren 13 Jahre und länger erkrankt. Bei 13,7% (n=24) war der Erstdiagnosezeitpunkt nicht bekannt. In der männlichen Stichprobe bestanden folgende Erkrankungsdauern: 32,2% (n=19) 0-3 Jahre, 28,8% (n=17) 4-7 Jahre, 22% (n=13) 8-12 Jahre, 10,2 % (n=6) 13 Jahre und länger. Bei Männern zeigte sich prozentual eine kürzere Erkrankungsdauer.

Das bestätigen auch die Mittelwerte der Erkrankungsdauer bei Männern $7,53 \pm 8,25$ Jahren, (n=55), in der weiblichen Kohorte liegt der Mittelwert bei $9,83 \pm 8,3$ Jahren (n=151). Die in der Studie rekrutieren männlichen SSc-Patienten (n=34) waren mit einer Erkrankungsdauer von $5,65 \pm 4,74$ Jahren, im Vergleich zu Frauen (n=54) $8,44 \pm 6,33$ Jahren kürzer erkrankt.

Die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation bis Erstdiagnose hatte bei Frauen (n=108) einen Mittelwert von $2,81 \pm 5,23$ Jahren, bei Männern (n=44) $1,5 \pm 2,07$ Jahren. In der SSc-Stichprobe sahen wir bei Männern (n=30) mit $1,33 \pm 1,27$ Jahren ein kürzeres Intervall im Vergleich zu Frauen (n=44) $2,53 \pm 4,68$ Jahre. Bei SLE betrug der Zeitraum von Erstmanifestation bis Erstdiagnose bei Männern (n=7) $1,43 \pm 1,81$ Jahre, bei Frauen (n=33) $1,97 \pm 3,06$ Jahre.

Im Rahmen des Fragebogens gaben 76,3% (n=45) der männlichen Patienten an, dass Deutschland ihr Heimatland ist, 10,2% (n=6) gaben Mittelmeeranrainerstaaten (Kroatien, Italien, Griechenland, Algerien, Türkei, Spanien, Bosnien) als ihr Heimatland an, 13,6% (n=8) nannten sonstige Länder. Dem gegenüber gaben unter den weiblichen Patienten 83,4% (n=146) Deutschland als ihr Heimatland, 9,7% (n=17) nannten Mittelmeeranrainerstaaten, 6,9% (n=12) sonstige Länder. Das Studienkollektiv besteht zum größten Teil in beiden Gruppen aus kaukasischen Patienten/-innen.

3.2. Kollagenose-Beteiligungen

Im Rahmen der Studie ergaben sich in der Studienkohorte, nach Geschlechtern geordnet, im Schweregrad 0 und 1, die in Tabelle 2 aufgeführten Kollagenose-Beteiligungen.

Beteiligungen Grad 0-1				
im Grad 0	Männer (n)	(%)	Frauen (n)	(%)
Allgemein-Symptome	19	32,2	45	25,4
Nur Myalgien/Arthralgien (ohne Beteiligung des Bewegungsapparat)	1	1,7	31	17,7
im Grad 1				
<u>Hautbeteiligungen:</u>	46	78	124	70,9
Effloreszenzen	44	74,6	104	59,4
Biopsien	7	11,9	17	9,7
Alopezie	0	0	7	4
Lichtempfindlichkeit	0	0	17	9,7
Aphten	1	1,7	6	3,4
SSc/Sharp/UCTD/Overlap				
mRSS (SSc/Overlap mit SSc) Mittelwert	9,68		6,98	
MÖF (SSc/Overlap mit SSc) Mittelwert	4,4		4	
Zungenband-Sklerose (SSc/UCTD/Sharp/Overlap mit SSc)	14	34,1	25	14,3
<u>Peripher Vaskulär-Gesamt:</u>	44	74,6	101	57,7
Raynaud	37	62,7	90	51,4
Grad 0	10	16,8	24	13,7
Grad 1	7	11,9	16	9,1
Grad 2	1	1,7	2	1,1
Grad 3	18	30,5	42	24
Grad 4	1	1,7	6	3,4

Kapillarmikroskopie	24	40,7	43	24,6
Arteriovenöse Verschlüsse	4	6,8	17	9,7
Blutbildveränderungen 1. Grades	18	30,5	92	52,6
Sicca- Syndrom	4	6,8	35	20
Drüsen (Xerostomie, Parotitis, sonstiges)	2	3,4	20	11,4
Auge (Keratokojunktivitis Sicca, Augentrockenheit)	3	5,1	33	18,9

Tabelle 2: Details Kollagenose-Beteiligungen Grad 0-1 nach Geschlechtern

Hier zeigen sich in der männlichen Kollagenose-Stichprobe vermehrt peripher vaskuläre Beteiligungen (75,6%, n=44), im weiblichen Kollagenose-Kollektiv hatten hingegen nur 58%, n=101 eine periphere vaskuläre Beteiligung. Die Verteilungen der Raynaud-Schweregrade 0-4 zeigten sich zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Es zeigten sich darüber hinaus vergleichbare Häufungen bei Hautbeteiligungen (Männer: 78%, n=46, Frau: 70,9%, n=124) mit Ausnahmen von Lichtempfindlichkeit und Alopezie, welches im männlichen Studienkollektiv nicht dokumentiert wurde. Der Wert des letzten mRSS war in der männlichen SSc und Overlap-Stichprobe bei einem Mittelwert von 9,68 (n=37) leicht erhöht- im Vergleich zu 6,98 (n=63) in der weiblichen Stichprobe. Insgesamt bestehen in der Studiengruppe bei 32,2% (n=19) aller männlichen und 53,7% (n=94) der weiblichen Kollagenose-Patienten eine Blutbildbeteiligung.

Folgende weitere Kollagenose-Beteiligungen der Schweregrade 2 bis 3 wurden entsprechend Tabelle 3 erfasst.

Beteiligungen Grad 2-3				
	Männer		Frauen	
im Grad 2	(n)	%	(n)	%
Obere GI-Gesamt	26	44,1	45	25,7
Bildgebung/Breischluck/Dysphagie	19	32,2	37	21,1
Reflux	17	28,8	28	16
Serositis-Gesamt	<u>13</u>	<u>22</u>	<u>16</u>	<u>9,1</u>
Beteiligung Bewegungsapparat-Gesamt	47	79,7	95	54,3
Gelenkbeteiligung	22	37,3	72	41,1
Weichteilbeteiligung	22	37,3	28	16
MM-Beteiligung (Bildgebung/Biopsie)	8	13,6	21	12
Begleitmyositis (CK-positiv)	14	23,7	19	10,9
Sonstige Grad 2-Beteiligung Gesamt:	3	5,1	8	4,6
Blutbildveränderung 2. Grades Gesamt:	8	13,6	32	18,3

Blutbildveränderungen-Gesamt (Grad 1 und 2)	19	32,2	94	53,7
im Grad 3				
ZNS-Beteiligung - Gesamt:	3	5,1	13	7,4
Kardiovaskuläre Beteiligung -Gesamt:	16	27,1	10	5,7
Bildgebende Befunde/Biopsie /Fibrose/Karditis	12	20,3	8	4,6
Erhöhte Herzenzyme	8	13,6	5	2,9
Untere GI Beteiligung - Gesamt:	1	1,7	1	0,6
Nierenbeteiligung - Gesamt:	11	18,6	23	13,1
Proteinurie	5	8,5	16	9,1
Renale Krise/Akutes Nierenversagen	4	6,8	5	2,9
Lungenbeteiligung- Gesamt:	30	50,8	53	30,3
Bildgebende Befunde einer Fibrose Biopsie Fibrose oder Alveolitis/BAL/Alveolitis/sonstige Befunde	28	47,5	48	27,4
DLCOb Mittelwert % d. Solls	18	30,5	25	14,3
TLC Mittelwert % d. Solls		54,75		61,5
FVC Mittelwert % d. Solls		82,86		87,83
FVC Mittelwert % d. Solls		77,23		82,8
Pulmonal-arterielle Hypertonie Gesamt:	7	11,9	15	8,6
PAP-sys (+ZVD) Mittelwert in mmHg		32,7		32

Tabelle 3: Details Kollagenose-Beteiligungen Grad 2-3 nach Geschlechtern

In der Studie war eine Beteiligung des Bewegungsapparats (79,7%, n=47) innerhalb der männlichen Kohorte als die häufigste vom Rheumatologen gewertete Manifestation, mit erhöhtem Anteil von Weichteilbeteiligung (37,3% n=22) und Gelenkbeteiligung (37,3% n=22), sowie CK positiver Begleitmyositis (23,7% n=14). Es bestehen vergleichbare Häufungen bei Gelenkbeteiligungen (Männer: 37,3% n=22, Frauen: 41,1%, n=72) sowie bioptischen und bildgebenden Befunden einer Muskelbeteiligung (13,6%, n=8 zu 12%, n=21) bei beiden Geschlechtern. Männer hatten insgesamt prozentual mehr Lungenbeteiligungen (50,8%, n=30), obere gastrointestinale Manifestationen (44,1%, n=26), kardiovaskuläre Manifestationen (27,1%, n=16), Serositiden (22%, n=13), sowie Nierenbeteiligungen (18,6%, n=11). Insgesamt sind in der Studie ein Großteil der als Grad 2 und 3 definierten Organmanifestationen prozentual häufiger bei Männern mit Kollagenosen zu finden. In der weiblichen Kohorte sind die als Grad 1 der Organschwere definierten Manifestationen der Hautbeteiligung (70,9%, n=124), sowie peripher vaskuläre Beteiligungen (57,7%, n=101) die häufigsten Manifestationen gefolgt von Beteiligungen des Bewegungsapparates (54,3%, n=95) (Organschweregrad 2) an dritter Stelle.

Eine detaillierte Auflistung der Beteiligungen für die SLE sowie SSc-Stichproben nach Geschlechtern sind in Tabelle 4 dargestellt.

		SLE			SSc		
		Geschlecht		Gesamt	Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich		weiblich	männlich	
Peripher-vaskuläre Beteiligung	%	30,8	45,5	32,9	96,8	97,2	96,9
	N=	20	5	25	60	35	95
Serositis	%	20,0	54,5	25,0	1,6	13,9	6,1
	N=	13	6	19	1	5	6
Blutbildveränderungen	%	87,7	81,8	86,8	16,1	13,9	15,3
	N=	57	9	66	10	5	15
Bewegungsapparat.-Beteiligung	%	52,3	72,7	55,3	56,5	80,6	65,3
	N=	34	8	42	35	29	64
Obere Gastrointestinale-Beteiligung	%	1,5	0,0	1,3	59,7	58,3	59,2
	N=	1	0	1	37	21	58
ZNS Beteiligung	%	16,9	18,2	17,1	0,0	0,0	0,0
	N=	11	2	13	0	0	0
Kardiale Beteiligung	%	6,2	18,2	7,9	6,5	33,3	16,3
	N=	4	2	6	4	12	16
Nierenbeteiligung	%	30,8	63,6	35,5	0,0	5,6	2,0
	N=	20	7	27	0	2	2
Pulmonale Beteiligung	%	4,6	9,1	5,3	59,7	61,1	60,2
	N=	3	1	4	37	22	59
Pulmonal-arterielle-Hypertonie	%	3,1	9,1	3,9	16,1	13,9	15,3
	N=	2	1	3	10	5	15

Tabelle 4: Erkrankungsbeteiligungen bei SLE sowie SSc nach Geschlechtern (Details)

Im Rahmen unserer Studie trat bei Männern mit SSc im Vergleich zu Frauen vermehrt eine Serositis auf (13,9% zu 1,6%), eine Beteiligung des Bewegungsapparats (80,6% der Männer und 56,5% der Frauen), kardiale Beteiligungen (33,3% zu 6,5%), sowie Nierenbeteiligungen (5,6% zu 0%). Es bestanden bei beiden Geschlechtern vergleichbare Häufigkeiten an oberen gastrointestinalen Beteiligungen (58,3% zu 59,7%), peripher vaskulärer Manifestationen (97,2% zu 96,8%), pulmonalen Beteiligungen (61,1% zu 59,7%), sowie PAH (13,9% zu 16,1%).

In der SLE Stichprobe sahen wir sämtliche Organbeteiligungen (Grad 3 Beteiligungen), mit Ausnahme von oberen und unteren gastrointestinalen Beteiligungen, prozentual häufiger bei Männern als bei Frauen. Deutliche Unterschiede in den detektierten Häufigkeiten, zwischen Männern und Frauen der Stichproben, sahen wir bei Nierenbeteiligungen, kardialen Beteiligungen, Serositiden, Beteiligungen des Bewegungsapparates sowie bei schweren Blutbildveränderungen (Grad 2), die vermehrt bei männlichen Patienten zu finden waren.

Im Fisher Exakt-Test bestand in der SLE Gruppe nach Bonferroni-Korrektur mehr Serositiden bei Männern ($p=0.024$) und es besteht ein statistischer Trend zu einer höheren Anzahl von Nierenbeteiligungen ($p=0.046$) bei Männern. In der SSc Stichprobe bestand ein statistischer Trend für eine vermehrte Häufung von Weichteilbeteiligungen bei Männern ($p=0.035$). Serositiden ($p=0.024$), eine Beteiligung des Bewegungsapparats ($p=0.017$) ebenso wie eine kardiale SSc-Beteiligung ($p=0.001$) waren signifikant häufiger bei Männern.

Beteiligungen	Männer	%	Frauen	%	Gesamt n=234	%
im Grad 1						
Hautbeteiligungen:	n=46	78	n=124	70,9	n=170	72,6
Peripher Vaskulär-Gesamt:	44	74,6	101	57,7	145	62
Sicca- Syndrom	4	6,8	35	20	39	16,7
Blutbildveränderungen 1. Grades	18	30,5	92	52,6	110	47
im Grad 2						
Blutbildveränderung 2. Grades - Gesamt:	8	13,6	32	18,3	40	17,1

Blutbildveränderungen-Gesamt	19	32,2	94	53,7	113	48,3
Obere GI-Gesamt	26	44,1	45	25,7	71	30,3
Serositis-Gesamt	13	22	16	9,1	29	12,4
Beteiligung Bewegungsapparat-Gesamt	47	79,7	95	54,3	142	60,7
Sonstige Grad 2-Beteiligung - Gesamt:	3	5,1	8	4,6	11	4,7
im Grad 3						
ZNS-Beteiligung – Gesamt:	3	5,1	13	7,4	16	6,8
Kardiovaskuläre Beteiligung - Gesamt:	16	27,1	10	5,7	26	11,1
Untere GI Beteiligung – Gesamt:	1	1,7	1	0,6	2	0,8
Nierenbeteiligung – Gesamt:	11	18,6	23	13,1	34	14,3
Lungenbeteiligung- Gesamt:	30	50,8	53	30,3	83	35,5
Pulmonal-arterielle Hypertonie-Gesamt:	7	11,9	15	8,6	22	9,4

Tabelle 5: Kollagenose-Beteiligungen Grad 1-3 nach Geschlechtern

Aus der Summe der in Tabelle 5 abgebildeten Kollagenose-Beteiligungen (Grad 1-3: Hautbeteiligung, peripher vaskuläre Beteiligung, Sicca-Syndrom, Blutbildveränderungen-Grad 2, obere- und untere gastrointestinale Beteiligungen, Serositis, Beteiligung des Bewegungsapparat-Gesamt, sonstige Grad 2 Beteiligungen, ZNS-Beteiligung, kardiovaskuläre Beteiligung, Nierenbeteiligung, Lungenbeteiligung und PAH) wurde die Beteiligungsanzahl (Anzahl der Kollagenose-Beteiligungen/Manifestationen) errechnet. Diese ergab für alle Patienten einen Mittelwert von 3,54 ($\pm 1,64$). Bei Männern ist der Mittelwert der Beteiligungsanzahl 4,39 ($\pm 1,66$), bei Frauen ist der Mittelwert 3,26 ($\pm 1,54$). Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern im t-Test ($p < 0.000$). Im Mann-Whitney U-Test besteht ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p < 0.000$, Männer: Mittelrang 149,57, Frauen: Mittelrang 106,69, nach Exklusion von schwangeren Patientinnen $p < 0.000$ Männer: Mittelrang 136,77, Frauen: Mittelrang 100,87).

In der Subgruppenanalyse (siehe Abbildung 4) lassen sich ähnliche Zusammenhänge darstellen: so zeigt sich im Vergleich von männlichen SSc-Patienten ($n=36$, Mittelwert $4,69 \pm 1,49$) und nicht schwangeren SSc-Patientinnen ($n=61$, Mittelwert $4,01 \pm 1,52$) im t-Test für unabhängige

Stichproben ein signifikantes Ergebnis ($p=0.029$). Auch der U-Test bestätigt eine höhere Beteiligungsanzahl bei Männern ($p=0.043$).

In der männlichen SLE Stichprobe ($n=11$, Mittelwert $4,18 \pm 1,72$), verglichen mit der nicht schwangeren weiblichen SLE Stichprobe ($n=60$, Mittelwert $3,0 \pm 1,41$), bestätigen t-Test ($p= 0.016$) sowie U-Test (Männer: 47,59, Frauen: 33,88) für Männer ($p=0.038$) eine höhere Beteiligungsanzahl.

Für die Beteiligungsanzahl sind auch in den schwächeren besetzten Gruppen in der männlichen Stichprobe im Vergleich zur weiblichen Stichprobe erhöhte Mittelwerte zu finden: Sharp/UCTD/Overlap-Kohorte mit Mittelwerten von $4,60 \pm 2,51$ bei Männern und $3,58 \pm 1,35$ bei Frauen; sowie in der Myositis-Kohorte mit Mittelwerten von $3,0 \pm 1,41$ bei Männern und $2,80 \pm 1,87$ bei Frauen.

Die Erkrankungsdauer ist mit der Beteiligungsanzahl für alle Kollagenosen nach Spearman signifikant korreliert ($n= 206$, $p= 0.007$, Korrelationskoeffizient 0.189).

3.3 Schweregrad

Der klinische Gesamtschweregrad (klinische Ausprägung + maximale Therapie), wurde in beiden Geschlechtern verglichen. In vier Fällen wurde bei dualer ERA und PDE 5-Hemmer Therapie ein Gesamtschweregrad 3 vergeben. Der Gesamtschweregrad 0 liegt bei 1,7% der Männer ($n=1$) sowie 3,4% ($n=6$) aller Frauen vor, das entspricht 3% aller Patienten der Studie. Ein Gesamtschweregrad 1 liegt bei 17,1% aller Patienten vor, davon bei 8,5 % ($n=5$) in der männlichen und 20% ($n=35$) in der weiblichen Stichprobe. Bei 30,5% ($n=18$) aller Männer der Studienpopulation wird der Gesamtschweregrad 2 erreicht, bei Frauen ist dieser mit 44% ($n=77$) der häufigste vergebene Schweregrad, insgesamt haben 40,6% aller untersuchten Patienten Grad 2. Gesamtschweregrad 3 ist hingegen bei 59,3% ($n=35$) aller untersuchten Männer der häufigste Schweregrad, Frauen erreichen diesen in 32,6% ($n=57$) der Fälle; insgesamt haben 39,3% ($n=92$) aller Patienten Gesamtschweregrad 3.

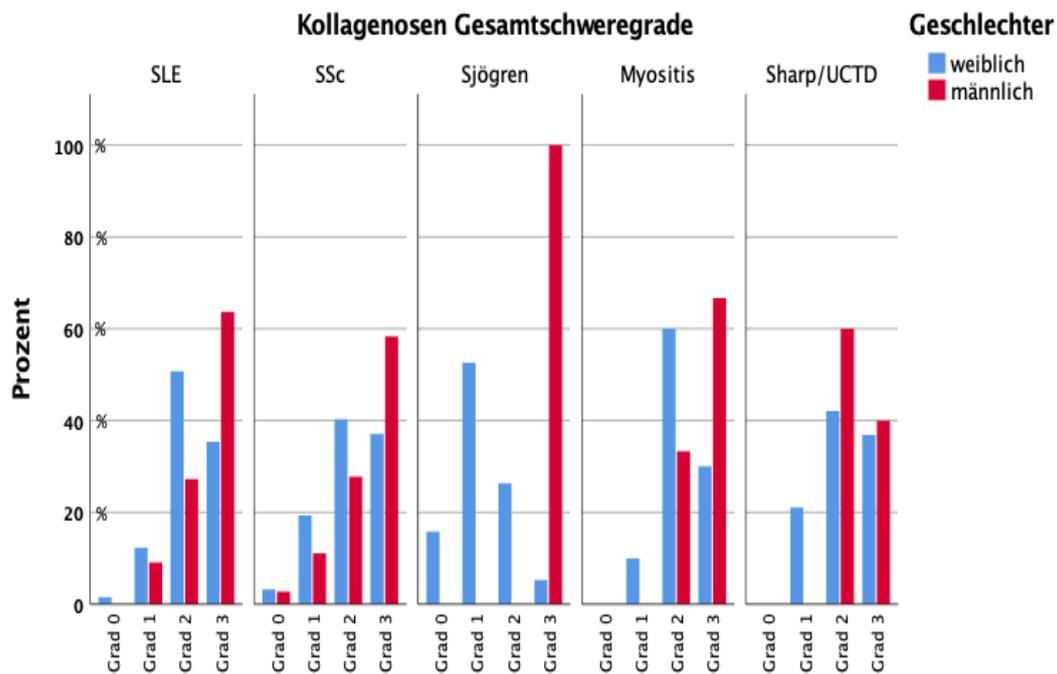


Abbildung 3: Gruppieretes Balkendiagramm- Gesamtschweregrad 0-3 kumulativ nach Diagnosen und Geschlecht, der Geschlechterkohorten (prozentual)

In der Subgruppenanalyse der SLE Stichprobe haben 63,6% (n=7) der Männer, hingegen nur 35,4% (n=23) aller weiblichen SLE Patienten einen Gesamtschweregrad 3. In der weiblichen SLE Stichprobe ist Grad 2 mit 50,8% (n=33) der häufigste Gesamtschweregrad.

Eine ähnliche Verteilung zeichnet sich auch in der SSc Stichprobe ab. Hier haben 58,3% (n=21) der männlichen SSc-Patienten den Gesamtschweregrad 3, Frauen hingegen nur zu 37,1% (n=23). Trotz geringer Anzahl von männlichen Probanden, deutet sich prozentual ein erhöhter Gesamtschweregrad in der Entitäten SLE, SSc sowie Myositis an (siehe Abbildung 3).

Der Einfluss von Geschlecht auf die Verteilung der Gesamtschweregrade ergibt im Chi-Quadrat-Test für alle Patienten eine signifikante Abhängigkeit ($p=0.003$), nach Exklusion der schwangeren Patienten ($p=0.015$). In der ordinalen Regression von Gesamtschweregrad und Geschlecht bestätigt sich ein linearer Zusammenhang auf die Verteilung der Schweregrade, (Pseudo R-Quadrat nach Cox und Snell 0.057, $p=0.000$). Der Einfluss der Variable Geschlecht auf die Regression von Gesamtschweregrad 0 bis 3 liegt entsprechend bei ca. 5,7%. In der Parameterschätzung besteht jedoch kein signifikanter Unterschied für die

Wahrscheinlichkeit ob ein Patient im Gesamtschweregrad 3 und Gesamtschweregrad 2 männlich oder weiblich ist. Jedoch konnte dieses bei Männern und Frauen zwischen Gesamtschweregrad 0 und 1 ($p=0.000$) geschätzt werden.

Auch im U-Test (Mittlerer Rang Männer: 143,2, Frauen: 108,83) besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0.000$) von höherem Gesamtschweregrad bei Männern.

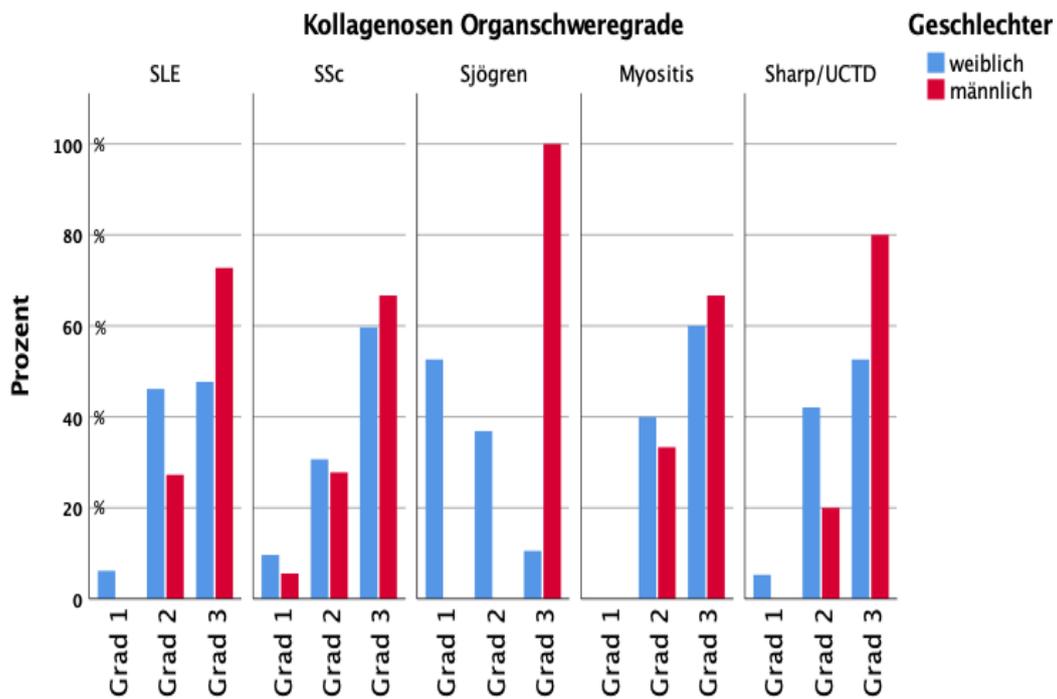


Abbildung 4: Gruppierendes Balkendiagramm- Organschweregrad 1-3 nach Diagnosen und Geschlechterkohorten (prozentual)

Im Subgruppenvergleich ergibt sich in der SSc-Stichprobe im Exakten Test nach Fisher kein signifikanter Zusammenhang von Geschlecht und Höhe des Gesamtschweregrades ($p=0.268$). Ähnlich ist es in der SLE-Stichprobe (Exakter Test nach Fisher, $p=0.384$); beide Tests erfolgten ohne Einbezug von schwangeren Patientinnen.

In Hinsicht auf die Verteilung der Organschweregrade 1 bis 3, entsprechend der schwersten Kollagenose-Beteiligung (unter Vernachlässigung des Therapieregimes), ergibt sich bei Männern mit Kollagenose in der Studie zu 3,4% ($n=2$) Grad 1, 27,1% ($n=16$) Grad 2 und 69,1% ($n=41$) Grad 3. Bei weiblichen

Patienten der Studie haben 12% (n=21) Grad 1, 38,9% (n=68) Grad 2 und 49,1% (n=86) Grad 3. Im U- Test haben Männer eine mittlere Rangsumme von 125,27, nicht schwangere Frauen von 105,09. Der Test zeigt einen signifikanten Rangsummenunterschied beider Geschlechter an ($p=0.018$), das Ergebnis wird bei Berücksichtigung schwangerer Patientinnen deutlicher ($p=0.004$). Die prozentuale Verteilung der Organschwere-Grade 1-3 wird nach Diagnosen und Geschlechter getrennt in Abbildung 4 dargestellt.

Es besteht ein linearer Zusammenhang für die Regression der Organschweregrade 1-3 anhand des Geschlechts (ordinalen Regression, Pseudo R-Quadrat nach Cox und Snell= 0.036, $p=0.003$).

Der Einfluss des Geschlechts auf die Verteilung der klinischen Schweregrade (Gesamtschweregrad und Organschweregrad) ist jedoch trotz allem gering (bei niedrigem pseudo-R-Quadrat 0.057 und 0.036).

Nach Spearman besteht eine Korrelation der Erkrankungsdauer und Organschweregrad (n=206, $p=0.001$ Korrelationskoeffizient 0,239) sowie mit dem klinischen Gesamtschweregrad (n=206, $p=0.004$ Korrelationskoeffizient 0.200).

3.4 Therapie

In der Studiengruppe ergaben sich Unterschiede sowohl in Hinsicht auf die Anzahl der applizierten Therapieregime, als auch auf die Therapieintensität bei Männern und Frauen. In beiden Stichproben war Therapieregime 3a in der männlichen Gruppe mit 37,3% (n=22), in der weiblichen Gruppe mit 30,9% (n=54), das maximal applizierte Therapieregime, gefolgt von Therapieregime 3b in der männlichen Stichprobe mit 30,5% (n=18) und Therapieregime 2 mit 29,1% (n=51) bei Frauen. In der männlichen Stichprobe folgten Therapieregime 2 mit 18,6% (n=11), sowie Therapieregime 1 8,5% (n=5). Bei den Frauen folgten Therapieregime 1 mit 20% (n=35), gefolgt von Therapieregime 3b bei 14,3% (n=25). Die Verteilung des im Krankheitsverlauf höchsten Therapieregime deuten in der männlichen Kohorte eine linksschiefe Verteilung an (siehe Abbildung 5), die im Chi-Quadrat nach Pearson eine signifikante Abhängigkeit von Geschlecht und höchsten Therapieregime bestätigt ($p=0.016$). Der Zusammenhang von

pharmakologisch aggressiven Therapieansätzen und Geschlecht wurde statistisch näher untersucht.

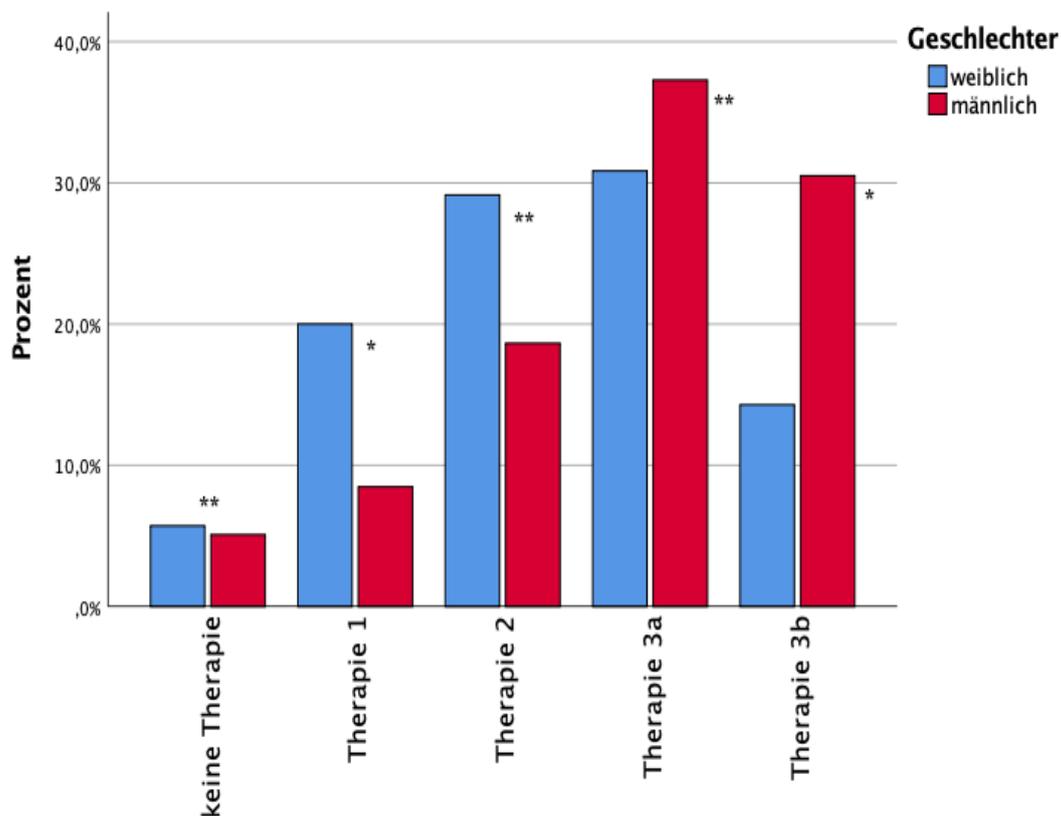


Abbildung 5: Histogramm- Höchstes Therapieregime im Krankheitsverlauf nach Geschlecht in Prozent, ** Chi-Quadrat $p > 0.05$, * Chi-Quadrat $p < 0.05$

Die Summe der Therapieregime 1 bis 3b wurde in der Variablen „Anzahl-Therapie“ ausgezählt und statistisch analysiert. Im gesamten Studienkollektiv erhielten 32,9% (n=77) drei verschiedene Therapieregime, davon waren n=24, 40% Männer und n=53, 30% Frauen. Vier (verschiedene) Therapieregime wurden bei insgesamt n=33 (14,1%) Patienten appliziert, davon waren n=14 Männer (23,7% aller Männer) im Vergleich zu n=19 (10,9% aller Frauen) im weiblichen Studienkollektiv.

Unter dieser Vorgabe betrug die Anzahl der unterschiedlichen Therapieregime bei allen Männern einen Mittelwert von $2,68 \pm 1,10$, in der weiblichen Stichprobe besteht der Mittelwert $2,19 \pm 1,07$. In der gering besetzten Myositis-Gruppe (n=16) wurden im Krankheitsverlauf die meisten unterschiedlichen Therapieregime, mit Mittelwert von $2,75 \pm 0,93$, verabreicht. Auch Männer mit SSc erhielten mehr unterschiedliche Therapieregime (Mittelwert von $2,61 \pm 1,22$),

als Frauen (Mittelwert von $1,95 \pm 1,11$). Auch in der SLE-Stichprobe konnten ähnliche Unterschiede detektiert werden (Frauen: Mittelwert $2,53 \pm 0,88$, Männer: Mittelwert $2,90 \pm 0,94$). Vergleichbare Verteilungen zeigten sich für Männer und Frauen in den gering besetzten Sharp/UCTD/Overlap-Kohorte mit vergleichbaren Mittelwerten von $2,4 \pm 1,14$ bei Männern und $2,37 \pm 1,01$ bei Frauen.

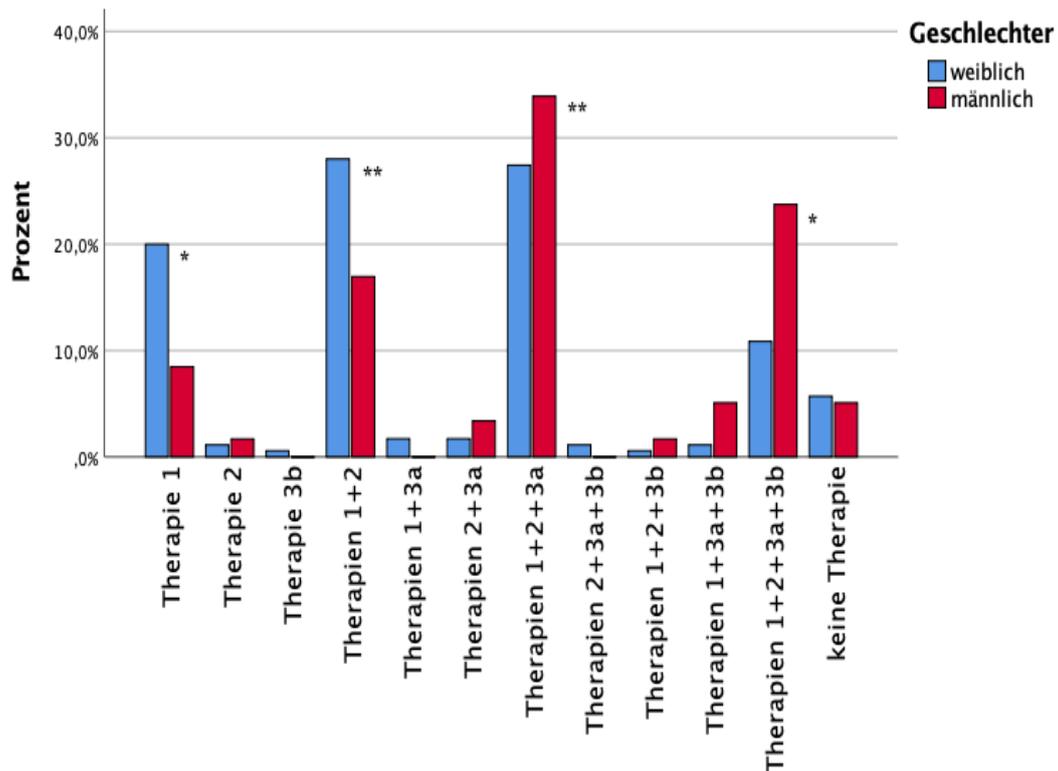


Abbildung 6: Balkendiagramm- Verteilung der kumulativen Therapien nach Geschlecht, ** Chi-Quadrat $p \Rightarrow 0,05$, * Chi-Quadrat $p < 0,05$

Insgesamt gab es 11 unterschiedliche Therapiekombinationen, bei $n=13$, 5,6% der Patienten war bisher keine pharmakologische Therapie etabliert, für weitere Details siehe Abbildung 6. Die vier häufigsten Therapiekombinationen ließen sich in 4 Gruppen aufteilen: Therapie 1 $n=40$, 17,1%, Therapien 1+2 $n=59$, 25,2%, Therapien 1+2+3a $n=68$, 29,1%, sowie Therapien 1+2+3a+3b $n=33$, 14,1%.

Die aggressiveren Therapien (1+2+3a+3b $n=14$, 23,7%, sowie Therapien 1+2+3a, $n=20$, 33,9%) waren bei Männern prozentualer höher im Vergleich zu Frauen vertreten ($n=19$, 10,9% bzw. $n=48$, 27,4%).

Diese vier Gruppen (Therapiegruppen 1-4) lassen sich als ordinal skalierte Variable von Gruppe 1 (leicht=Therapie 1) zu Gruppe 4 (sehr schwer Therapien 1+2+3a+3b) als Surrogat-Parameter zur Beurteilung der Therapieintensität in eine Reihenfolge bringen, dabei werden n=49 Männer und n=151 Frauen berücksichtigt. Bei Männern bestand im Vergleich zu Frauen anhand der Verteilung der oben beschriebenen 4 Therapiegruppen eine aggressivere Behandlung mit höherer Therapieintensität, dass bestätigen mehrere statistische Tests (Chi-Quadrat-Test $p=0.009$, Model der Regression $p=0.001$, Pseudo-R-Quadrat nach Cox und Snell 0.056). Der Zusammenhang konnte auch für SSc bestätigt werden, hier bestand eine signifikante Abhängigkeit der beobachteten Therapiegruppen vom Geschlecht (Chi-Quadrat-Test $p=0.01$, Model der Regression $p=0.001$, Pseudo-R-Quadrat nach Cox und Snell 0.14, Parameterschätzer für weibliches Geschlecht $p=0.001$).

Auch länger erkrankte Patienten hatten eine höhere Therapieintensität anhand der Therapiegruppen 1-4 (Spearman Korrelation $n=174$, $p=0.03$ Korrelationskoeffizient 0.164), einen höheren Organschweregrad ($n=200$, $p=0.000$ Korrelationskoeffizient 0.550), höheren Gesamtschweregrad ($n=200$, $p=0.000$ Korrelationskoeffizient 0,849), sowie mehr Beteiligungen ($n=200$, $p=0.000$ Korrelationskoeffizient 0.446).

3.5 Antikörper

In der Gesamt-Stichprobe zeigten 5,1% ($n=12$) aller Patienten keine typischen Antikörper. Bei 15,3% ($n=9$) der Männer war nur ein einzelner Antikörper positiv, vergleichbar mit 20% ($n=35$) bei der weiblichen Stichprobe. Bei 76,3% ($n=45$) der Männer waren mehrere Antikörper nachweisbar, korrespondierend zu 76% ($n=133$) bei den Frauen. Bei 8,5% ($n=5$) der Männer und 4% ($n=7$) der Frauen waren keine Antikörper im Serum zu finden. Hier zeigt sich entsprechend der Zusammensetzung der Kohorten ein vorbeschrieben erhöhter Anteil von Scl-70-Antikörper-positiver Männer (42,4%, $n=25$), zu ACA -positiven Frauen mit SSc (13,7% $n=23$). Mit 16,9% ($n=10$) bei Männern und 18,3% ($n=32$) bei Frauen konnten vergleichbare Prävalenzen von Antiphospholipid-Antikörpern in beiden Gruppen gemessen werden.

Antikörper	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
ANA	44	74,6	132	75,4	176	75,2
Anti-dsDNA **	8	13,6	56	32,0	64	27,4
SSA **	7	11,9	56	32,0	63	26,9
Sci-70**	25	42,4	24	13,7	49	20,9
Anti-Phospholipid-AK	10	16,9	32	18,3	42	17,9
RNP	5	8,5	25	14,3	30	12,8
ACA	3	5,1	23	13,7	26	11,1
SSB	3	5,1	19	10,9	22	9,4
Nucleoli	7	11,9	15	8,6	22	9,4
Jo-1	5	8,5	7	4,0	12	5,1
Anti-Smith	2	3,4	9	5,1	11	4,7
Sonstige Ak	3	5,1	6	3,4	9	3,8
PmScl	1	1,7	6	3,4	7	3,0

Tabelle 6: Antikörperprofile von Männern und Frauen prozentual. Chi-Quadrat ** $p < 0.01$

3.6 Schulbildung

In der untersuchten Stichprobe gaben 57,5% (n=134) an einen Haupt- oder Realschulabschluss bzw. eine Lehre als höchster erreichter Bildungsabschluss, bezogen auf die Gesamtgruppen der Geschlechter 57,6% (n=34) der Männer und 57,1% (n=100) Frauen. 17,5% (n=41) der Patienten hatten einen Hochschulabschluss oder einen höheren Bildungsabschluss (Promotion/Master/Habilitiert), davon 18,9% (n=33) bei Frauen und 13,6% (n=8) bei Männern. 12,4% (n=29) hatten Abitur/Fachhochschulreife, 14,3% (n=25) aller Frauen und 6,8% (n=4) aller Männer, 9,4% (n=22) haben einen Fachhochschulabschluss (FH) oder besuchten erfolgreich eine technische Meisterschule, so 7,4% (n=13) der weiblichen Stichprobe und 15,3% (n=9) der männlichen Stichprobe.

3.7 Krankheitswahrnehmung

Die statistische Auswertung der Krankheitswahrnehmung ergab für die acht Items des Fragebogens die folgenden Mittelwerte:

„Konsequenz“ (i1) 4,93 (n=227, SD \pm 2,86)

„Zeitlicher Verlauf“ (i2) 9,03 (n=227, SD \pm 2,13)

„Persönliche Kontrolle“ (i3) 5,7 (n=228, SD \pm 2,88)

„Therapiekontrolle“ (i4) 3,10 (n=229, SD \pm 2,59)

„Identität“ (i5) 4,87 (n=229, SD \pm 2,92)

„Sorge“ (i6) 5,39 (n=228, SD \pm 2,89)

„Kohärenz“ (i7) 3,57 (n=229, SD \pm 2,72)

„Emotionale Beteiligung“ (i8) 4,99 (n=228, SD \pm 2,89)

In der statistischen Auswertung, sowie beim Vergleich mit anderen Studien ist zu beachten, dass die drei revers-gepolten Items (i3 ,i4 und i7) der Polarität der übrigen Items angepasst wurden (0 geringe Faktorwahrnehmung bis 10 höchste Faktorwahrnehmung). Für beide Geschlechter getrennt betrachtet, ergibt sich eine fast deckungsgleiche Beantwortung des Fragebogens. Im Fragebogenitem „zeitlicher Verlauf“ (i2) finden sich statistisch auffällig viele Ausreißer, was auch in der Abbildung 7 deutlich wird.

Die Summe aller acht (gleichgepolten) Fragebogenitems (0-80) ergibt für alle Patienten einen Mittelwert von 41,68 (n=223, SD \pm 11,7), für männliche Patienten 41,62 (n=56, SD \pm 11,47) und für weibliche Patienten 41,7 (SD \pm 11,81). Dabei deutet ein niedriger Wert auf eine geringe Krankheitswahrnehmung und höhere Werte auf eine negativere bzw. höhere Krankheitswahrnehmung. Zur Beurteilung der Fragebogenqualität wurde eine Inter-Item-Korrelation-Matrix der Fragebogenitems erstellt. Diese zeigt eine geringe Korrelation zwischen den Items „persönliche Kontrolle“ und „Therapiekontrolle“ (-0.008), sowie zwischen Item „zeitlicher Verlauf“ und fast allen übrigen Items des Fragebogens. Das Item „Kohärenz“ (Krankheitsverständnis) ist mit fast allen anderen Items des Fragebogens ungenügend korreliert -0.55 bis 0.245.

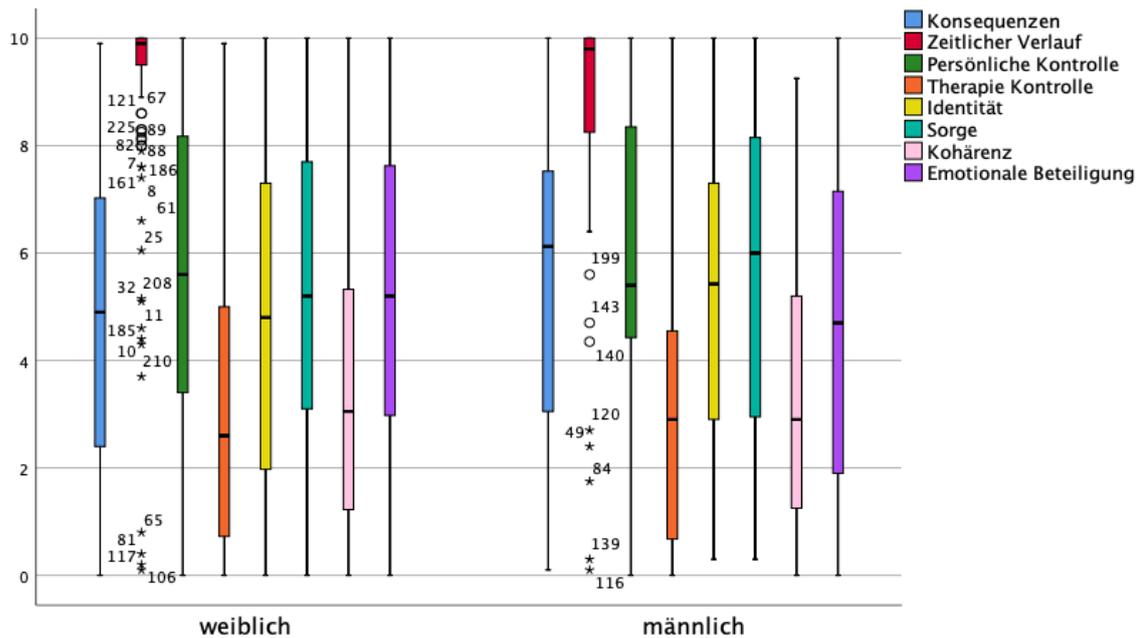


Abbildung 7. Boxplot der Fragebogenitems nach Geschlecht (*i3, i4, i7 wurden der Polarität der anderen Items angepasst)

Eine gute Korrelation besteht zwischen dem Item „Konsequenzen“ mit „Identität“ und „Konsequenz“ (0.642) sowie unter den emotional gepolten Items „Sorge“ und „emotionaler Beteiligung“ (0.585).

Wenn man alle Items zusammen betrachtet, ergibt sich in der Reliabilitätsstatistik (interne Konsistenz) ein Cronbachs Alpha von 0.644. Entsprechend ist die Güte des Fragebogens fraglich bis unzureichend, da die Aussagekraft des Fragebogens bei ca. 35,6% der Score-Varianzen als zufällig und entsprechend „nicht glaubwürdig“ errechnet wurde. Die Bildung der Summe aller Fragebogenitems zu einem Score ist somit nicht adäquat.

Drei Items („Therapiekontrolle“, „zeitlicher Verlauf“ und „Kohärenz“) wurden aus der Summe der Fragebogenitems entfernt, da diese nicht ausreichend mit den übrigen Items und der Gesamtskala korrelieren.

Bei den übrigen fünf Items („Konsequenzen“, „persönliche Kontrolle“, „Identität“, „Sorge“ und „emotionale Beteiligung“) bestand eine annehmbare interne Konsistenz nach Cronbachs Alpha (0.725), die die Bildung eines Scores erlaubt. Dieser Score wird in dieser Arbeit als Maß für die Krankheitswahrnehmung (von 0 bis 50) herangezogen, höhere Werte deuten auf einen negative oder höhere

Krankheitswahrnehmung, niedrigere Werte auf eine positive oder geringe Krankheitswahrnehmung hin.

Anhand dieses Scores konnten wir bei Kollagenosen keinen Unterschied der Krankheitswahrnehmung zwischen den Geschlechtern ableiten (n=225, Spearman $p=0.423$, Korrelationskoeffizient 0.054, Mann Whitney U-Test $p=0.423$, Mittlerer Rang Männer: 119,04, Mittlerer Rang Frauen: 111,0).

Die Krankheitswahrnehmung (0 gering Krankheitswahrnehmung bis- 50 höchste Krankheitswahrnehmung) ergab für alle Patienten einen Mittelwert von 25,99 (n=225, SD $\pm 9,93$), nach Geschlechtern aufgeteilt 26,76 (n=56, SD $\pm 10,03$) bei Männern und 25,73 (n=169, SD $\pm 9,92$) bei Frauen.

Der Grad der Krankheitswahrnehmung korreliert signifikant mit dem klinischen Schweregrad der Patienten, also dem Gesamtschweregrad (Korrelation nach Spearman, n=225, $p=0.001$, Korrelationskoeffizient 0.229), sowie dem Organschweregrad (n=225, Spearman $p=0.016$, Korrelationskoeffizient 0.16). Weitere signifikante Spearman-Korrelationen ergeben sich zur Beteiligungsanzahl (n=225, $p=0.01$, Korrelationskoeffizient 0.171), der Anzahl der applizierten Therapien (n=225, $p=0.001$, Korrelationskoeffizient 0.221), zur Therapieintensität (Therapiegruppen 1-4), n=193, $p=0.006$, Korrelationskoeffizient 0.198), dem Alter der Patienten (n=225, $p<0.000$, Korrelationskoeffizient 0.272) einschließlich der Altersgruppen (n=225, $p<0.000$, Korrelationskoeffizient 0.261), sowie invers mit dem Bildungsgrad (n=225, $p=0.016$, Korrelationskoeffizient -0.16).

Darüber hinaus besteht eine statistisch signifikante inverse (negative) Korrelation nach Spearman zwischen dem Fragebogenitem „Therapiekontrolle“ und Therapieintensität ($p<0.005$), sowie der Anzahl der applizierten Therapieregime ($p=0.001$), zum Gesamtschweregrad (n=229, $p=0.001$) und Organschweregrad (n=229, $p=0.017$) als auch zu der Erkrankungsdauer (n=203, $p=0.041$).

Die Einschätzung der „persönlichen Kontrolle“ über die Erkrankung war positiv signifikant mit dem Alter der Patienten korreliert ($p=0.001$).

Weitere Korrelationen bestehen zwischen dem Fragebogenitem „Konsequenzen“ und Therapieintensität (n=194, $p=0.006$), Beteiligungsanzahl

(n=227, p<0.001), Gesamtschweregrad (n=227, p<0.000), Organschweregrad (n=227, p=0.004), sowie zwischen dem Alter der Patienten (n=227, p<0.000).

Das Fragebogenitem „Identität“ war positiv mit klinischen Variablen der Studie korreliert. Die gilt für die Beteiligungsanzahl (n=229, p=0.000), Gesamtschweregrad (n=229, p<0.006), Organschweregrad (n=229, p=0.044), sowie dem Alter der Patienten (p=0.000).

Das Item „Sorgen“ war signifikant mit dem Gesamtschweregrad (n=228, p=0.03) und der Anzahl der Therapie (n=228, p=0.046) korreliert.

Auch das Item „Kohärenz“ konnte negativ mit der Beteiligungsanzahl (n=229, p=0.013) dem klinischen Gesamtschweregrad (n=229, p=0.035), sowie dem Organschweregrad (n=229, p=0.034) korreliert werden.

Tabelle 7: Spearman Korrelationsmatrix der acht Fragebogenitems des B-IPQ (VAS) mit klinischen Parametern, *p<0.05, **≤0.01

		Konsequenzen	Zeitlicher Verlauf	Persönliche Kontrolle	Therapiekontrolle	Identität	Sorge	Kohärenz	Emotionale Beteiligung
Konsequenzen	Korrelationskoeff.	1.000	0.095	0.126	0.133*	0.642**	0.447**	-0.047	0.449**
Zeitlicher Verlauf	Korrelationskoeff.	0.095	1.000	0.103	-0.096	0.090	-0.019	-0.046	0.006
Persönliche Kontrolle	Korrelationskoeff.	0.126	0.103	1.000	-0.025	0.105	0.101	0.207**	0.148*
Therapiekontrolle	Korrelationskoeff.	0.133*	-0.096	-0.025	1.000	0.179**	0.071	0.155*	0.126
Identität	Korrelationskoeff.	0.642**	0.090	0.105	0.179**	1.000	0.414**	-0.029	0.410**
Sorge	Korrelationskoeff.	0.447**	-0.019	0.101	0.071	0.414**	1.000	-0.022	0.583**
Kohärenz	Korrelationskoeff.	-0.047	-0.046	0.207**	0.155*	-0.029	-0.022	1.000	0.062
Emotionale Beteiligung	Korrelationskoeff.	0.449**	0.006	0.148*	0.126	0.410**	0.583**	0.062	1.000
Altersgruppe 18-30, 31-50, 51-70, >71 Jahre	Korrelationskoeff.	0.237**	0.009	0.180**	0.065	0.269**	0.066	-0.064	0.142*
Bildungsgrad	Korrelationskoeff.	-0.116	-0.013	-0.076	-0.051	0.184**	-0.077	-0.050	-0.084
4 Gruppen Therapieregime	Korrelationskoeff.	0.195**	-0.049	0.086	-0.202**	0.102	0.083	-0.110	0.082
Kumulative-Therapieregime 1-3b	Korrelationskoeff.	0.254**	0.001	0.027	-0.227**	0.126	0.133*	-0.096	0.115
Anzahl der Beteiligungen	Korrelationskoeff.	0.202**	0.032	-0.027	-0.088	0.298**	0.019	-0.165*	-0.012
Gesamtschweregrad	Korrelationskoeff.	0.256**	-0.027	0.050	-0.223**	0.181**	0.144*	-0.139*	0.098
Organschweregrad	Korrelationskoeff.	0.188**	-0.058	0.048	-0.158*	0.134*	0.119	-0.140*	0.076

Alter	Korrelationskoeff.	0.260**	-0.009	0.225**	0.071	0.287**	0.052	-0.024	0.137*
Jahre seit Erstdiagnose	Korrelationskoeff.	0.039	0.095	-0.012	-0.144*	0.021	-0.122	-0.093	-0.070

Die Krankheitswahrnehmung (bemessen am gebildeten Score aus 5 Items) ergab im Kruskal Wallis Test zwischen den untersuchten Kollagenosen (SLE, SSc, Myositis, SS, Sharp/Overlap) keinen signifikanten Unterschied ($p=0.583$). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die Krankheitswahrnehmung innerhalb der Kollagenosen nicht signifikant unterschied. Die Mittelwerte der einzelnen Fragebogenitems nach Diagnosen sind in Tabelle 8 abgebildet.

Erkrankung	SSc n=93	SLE n=72	SS n= 20	Myositis n=15	Sharp/UCTD n=23
Konsequenzen	5,4 ± 2,7	4,7±2,9	3,6 ± 2,7	5,1 ± 3,1	4,9 ± 2,7
Zeitlicher Verlauf	9,1 ± 2,0	8,9 ± 2,4	9,3 ± 2,1	8,4 ± 2,6	9,3 ± 1,2
Persönliche Kontrolle *	6,2 ± 3,0	5,3 ± 2,8	5,1 ± 3,0	4,9 ± 2,5	5,9 ± 2,4
Therapiekontrolle *	3,5 ± 2,7	2,3 ± 2,1	3,5 ± 3,1	3,4 ± 2,8	3,6 ± 2,6
Identität	5,7 ± 2,7	4,2 ± 3,0	4,0 ± 2,8	4,7 ± 2,5	4,6 ± 3,1
Sorge	5,5 ± 2,9	5,1 ± 2,9	5,5 ± 2,8	5,2 ± 2,9	5,9 ± 2,7
Kohärenz *	3,3 ± 2,8	3,8 ± 2,8	4,6 ± 2,8	3,1 ± 2,7	3,4 ± 2,0
Emotionale Beteiligung	4,7 ± 2,8	5,3 ± 3,0	5,2 ± 2,9	5,2 ± 3,5	4,8 ± 2,5

Tabelle 8: Mittelwerte (\pm SD) Items- B-IPQ (VAS) nach Diagnosen, *i3,i4, i7-Polarität angepasst

Als neuntes Item bekamen die Patienten in Form einer offenen Frage die Gelegenheit drei von ihnen vermutete mögliche Ursachen für ihre Erkrankung zu nennen. Hier ergaben sich nach Häufigkeiten, absteigend, die folgenden semantischen Felder:

„Stress“ (n=67, 37,6%)

„genetische Ursache“ (n=55, 30,9%)

„unbekannte Ursache“ (n=48, 26,9%)

„sonstige Ursachen“ (n=40, 22,47%)

„Umwelt“ (n=36, 20,2%)

„Hormone /Schwangerschaft“ (n=13, 7,3 %)

„Behandlung/Behandlungsfehler“ (n=12, 6,7%)

„Infektionen/Impfungen“ (n=10, 5,6%)

„Autoimmunität“ (n=9, 5,1%).

Insgesamt haben sich n=40 Männer mit 61 gültigen Antworten am Fragebogenitem 9 („Ursache“, i9) beteiligt und gaben mindestens eine gültige Antwort. Unter den Frauen haben sich n=138 mit 229 gültigen Antworten beteiligt. Unter den gültigen Antworten der Männer gaben (n=15) 37,5% „unbekannte Ursachen“, als häufigste Antwort, gefolgt von „Stress“ bei (n=14) 35% und „sonstigen Ursachen“ (n=9) 22,5%. Bei Frauen war die häufigste Antwort „Stress“ (n=53, 38,4%), gefolgt von „genetischen Ursachen“ (n=47, 34,1%) und „unbekannte Ursachen“ (n=33, 23,9%). „Autoimmunität“ (n=9) und „Schwangerschaft/Hormone“ (n=13) wurde ausschließlich von Frauen als Ursache angeführt, diese wurde von 6,5% bzw. 9,4 % der Frauen genannt.

4. Diskussion

4.1 Geschlechterunterschiede in Krankheitsausprägung, Therapie und Krankheitswahrnehmung

Die von uns durchgeführte Studie vergleicht prospektiv die unterschiedlichen Krankheitsausprägungen und -wahrnehmungen von Männern und Frauen mit Kollagenosen. Ziel der Studie war es, Geschlechterunterschiede in Hinsicht auf subjektive Krankheitswahrnehmung sowie objektivierbare Krankheitsausprägung und -schwere bei Kollagenosen zu untersuchen. Dabei wurde erstmals versucht eine einheitliche Schweregradeinteilung für Kollagenosen-Patienten zu definieren. Nach unserem Wissen sind sehr wenige vergleichbare Studien hierzu verfügbar, in denen standardisiert klinische Kriterien mit psychometrischen Parametern im untersuchten Studienkollektiv verglichen wurden [86, 203, 204].

Insgesamt können wir, in der von uns untersuchten Kollagenose-Population, über ein Geschlechterverhältnis von ca. 3:1 (n=175/59) Frauen auf einen Mann berichten. Es gibt keine Studien, bei der ein kumulativer Geschlechtervergleich innerhalb einer gemischten Kollagenose-Population erfolgte, was eine wesentliche Stärke dieser Studie darstellt.

In der SLE-Kohorte ergab sich ein Geschlechterverhältnis von 5,9:1 (n= 65/11). In größeren Studien fiel das Geschlechterverhältnis jedoch mit 10:1 deutlich zu Ungunsten von Männern aus [10, 205]. In der Myositis-Kohorte fand sich ein Geschlechterverhältnis von 1,7:1, was ebenfalls eine Abweichung zu den in der Literatur veröffentlichten Daten mit 3:1 darstellt [50]. In unserer Studie betrug das Geschlechterverhältnis bei SSc 1,7:1 (n=62/36) und ist damit im Literaturvergleich sehr hoch 4-14:1 [1, 80, 95, 206, 207]. Uns sind keine Studienpopulationen bekannt, die über ein derartig ausgeglichenes Geschlechterverhältnis in einer SSc-Kohorte berichten. Bei SS wurden über Geschlechterprävalenzen von 7-25:1 berichtet, in dieser Arbeit betrug dieses 19:1 [1, 111, 112]. Bei Sharp/UCTD bestand ein Geschlechterverhältnis von 3,8:1, dieses deckt sich mit den Angaben in der Literatur [133].

Männer in unserer SLE-, Myositis- als auch SSc-Kohorte sind somit überrepräsentiert. Jedoch wurden allen Kollagenose-Patienten gleichermaßen

die Teilnahme an der Studie ermöglicht, weshalb die erhöhten Prävalenzen männlicher Kollagenose-Patienten bei SLE, Myositis und SSc indirekt als Argument für eine schwere Erkrankung bei Männern gewertet werden kann, da Männer in diesem Fall, häufiger an ein großes (überregionales) tertiäres Zentrum überwiesen wurden.

Maßgeblich für die Schweregradeinteilung in der Studie, waren die in der Literatur beschriebenen Kollagenose-Manifestationen, welche in 3 (Organschweregrad 1-3) oder 4 Stufen (Gesamtschweregrad 0-3), von nicht-systemischen (wie Raynaud, Blutbildveränderungen, Gelenkbeteiligungen etc.), zu schweren systemischen Beteiligungen (Lungenbeteiligungen, PAH, neurologische Beteiligungen, etc.), eingeteilt wurden [90, 109, 116, 139, 188, 208-211]. Für die Definition der Gesamtschweregrade wurden die im gesamten Krankheitsverlauf jedes Patienten applizierte Stufentherapien mitberücksichtigt. Unterschiede in der Krankheitsausprägung wurden in der Summe der Krankheitsmanifestationen erfasst.

Da die Selektion der Therapieregime bei Kollagenose-Patienten durch den Rheumatologen in der Regel stufenförmig, je nach Intensität und Schwere der Erkrankung erfolgt, ließen sich daraus weniger aggressive von aggressiveren Therapieansätzen unterscheiden [212]. Dabei wurden Männer häufiger aggressiver therapiert, zudem erhielten Männer signifikant mehr Substanzen aus verschiedenen Therapieregimen. Eine signifikant höhere Therapieintensität von Männern konnte auch in einem Regressions-Model, sowie in der Schätzfunktion (Parameterschätzer) bestätigt werden.

In Hinsicht auf die Krankheitsausprägung konnten signifikante Unterschiede für das Gesamtkollektiv, sowie in der Subgruppenanalyse bei SLE und SSc bestätigt werden, hier hatten Männer mehr Manifestationen im Vergleich zu Frauen.

Auch der klinische Schweregrad bemessen am Gesamtschweregrad, als auch Organschweregrad, war bei Männern höher. Der Einfluss des Geschlechts auf die Regression der vergebenen Schweregrade (Organ- oder Gesamtschwere) und der beobachteten Therapieansätze war jedoch bei genauer Betrachtung statistisch gering, da die Güte der berechneten Regressionen eingeschränkt zu

beurteilen ist. Das (Pseudo-) Bestimmtheitsmaß (Pseudo-R-Quadrat) ergibt im statistischen Model für die Variable „Geschlecht“ eine geringe Erklärkraft der beobachteten Organschweregrade (3,6% der Ausprägungen) und Gesamtschweregrade (5,7% der Ausprägungen). Ein statistisch signifikanter Unterschied der vergebenen Organschwere- und Gesamtschweregrade konnte im SLE- und SSc- Studienkollektiv nicht isoliert bestätigt werden.

Ein signifikanter Unterschied einer aggressiveren Therapie von Männern bestand bei SSc, nicht aber bei männlichen SLE-Patienten. Anhand der Daten dieser Studie ist anzunehmen, dass die geschlechterbedingten Gruppenunterschiede in Hinsicht auf die beobachteten klinischen Schweregrade (Gesamt-/Organschweregrad) durch die heterogene Zusammensetzung der Gesamtstichprobe bedingt sind. Frauen waren in den Kollagenose-Entitäten SS sowie SLE häufiger und hatten insgesamt einen weniger schweren Verlauf. Es ist auch davon auszugehen, dass das Geschlecht der Patienten auch für die einzelnen Kollagenose-Entitäten unterschiedlich bedeutend ist. So war in der SSc-Kohorte 14% der Regression zu aggressiveren Therapieansätzen durch das Geschlecht geklärt, bei SLE nur 2,9%. Die berechneten Bestimmtheitsmaße (pseudo- R-Quadrat) ergeben, auch für die beobachteten klinischen Schweregrade, sowie für die Therapieintensität anhand der Geschlechter der Kohorten eine geringe Erklärkraft. Zusätzliche Drittvariablen können sowohl die unterschiedliche Therapieintensität als auch die detektierten Schweregrade besser erklären. So zum Beispiel existieren in unserer Studienpopulation zahlreiche Confounder, die den isolierten Einfluss der Variable „Geschlecht“ statistisch eingeschränkt messbar machen. Als Drittvariablen, die sowohl klinische Schweregrade, als auch Therapieresistenz besser erklären, wurden in der Literatur die folgenden benannt: genetische Faktoren, unterschiedliche hormonelle Milieus, epigenetische Mechanismen sowie auf diese wirkende zufällige und äußere Faktoren (z.B. Lebensstile, Ernährung und Infektionen, Komorbiditäten, Medikamente), aber auch in immunologischer Hinsicht wie von Polansky et al. (2013) angeführt, werden individuell „unterschiedliche zelluläre Zusammensetzungen“ als Faktoren genannt [27, 213-215].

Beide Kohorten erhielten den B-IPQ (VAS). Es fanden sich hierbei keine signifikanten Unterschiede der Krankheitswahrnehmung zwischen Männern und Frauen mit Kollagenosen. Die zu Beginn der Studie formulierte Nullhypothese kann nicht abgelehnt werden. Eine mögliche Ursache hierfür kann in der Zusammensetzung der Studiengruppen, der geringen Patientenzahl, in den verwendeten Fragebögen sowie der genutzten Skalen erklärt werden. Diese Studie stellt die erste Studie bei Kollagenose dar, die in ihrem Studiendesign einen Geschlechtervergleich herausarbeitet. Auch bei anderen Krankheitsbildern konnten Forschergruppen keine Geschlechterunterschiede mit den verwendeten Skalen herausarbeiten [216].

Im Rahmen der statistischen Ausarbeitung wurden die verschiedenen Therapieregime, die die Patienten im Verlauf erhalten haben, zusammengezählt. Hierbei zeigt sich für die männliche Stichprobe ein signifikant höherer mittlerer Rang und Mittelwert im Vergleich zur weiblichen. Die in der Studie signifikant höhere Anzahl mehrerer Therapeutika in der männlichen Stichprobe kann als Hinweis einer Therapieresistenz von Männern im Vergleich zu Frauen gedeutet werden. Mehrere Gründe schränken diese Schlussfolgerung jedoch ein. Zum einen sind die Gruppen eingeschränkt vergleichbar, da die Zusammensetzung und Gewichtung der verschiedenen Kollagenose-Entitäten die beobachteten Ergebnisse möglicherweise besser erklären. Die in der Studie detektierten Therapiekombinationen (4 Therapiegruppen) erlaubt eine bessere Beurteilung der Therapie, da diese die Therapieintensität leichter in eine Reihenfolge bringt. Hieraus ergaben sich in ordinaler Skalierung vier Gruppen. Die per Definition schwereren Therapiekombinationen waren signifikant häufiger bei Männern zu finden. In der Subgruppenanalyse konnte dieser Zusammenhang allerdings nur bei SSc bestätigt werden. Da SSc die häufigste Entität in der männlichen Stichprobe darstellt, kann dieser Effekt eventuell maßgeblich auch bei Vergleich der gesamten Kollagenose-Kohorte überwiegen.

Die Erkrankungsdauer der Patienten könnte in Hinsicht auf die detektierten Gesamtschweregrade und Therapieintensitäten eine erklärende Zweitvariable neben dem Geschlecht darstellen. Mit zunehmender Erkrankungsdauer zeigten sich eine zunehmende Anzahl an Kollagenose-Manifestationen, eine steigende

Therapieintensität, sowie ein zunehmender klinischer Schweregrad. In unserer Studienkohorte waren Frauen (Mittelwert $9,83 \pm 8,3$ Jahren) länger als Männer (Mittelwert $7,53 \pm 8,25$ Jahren) erkrankt. Die auch in Bezug auf die Erkrankungsdauer unterschiedliche Zusammensetzung der Stichproben bietet eventuell eine Erklärung für eine fehlende Übertragbarkeit von signifikanten Unterschieden bei Organ- und Gesamtschwere bei Männern und Frauen in der Subgruppenanalyse.

In einer südkoreanischen Studie (n=632) erfolgte ein Vergleich der Organbeteiligungen von SLE Patienten bemessen am SLICC/ACR Damage Index, dabei konnten die Autoren eine höhere Inzidenz von renalen Manifestationen sowie vermehrt Organschäden bei Männern feststellen [217]. In der Studie wurden die verwendeten Wirkstoffe und Therapien über einen längeren Zeitraum zwischen beiden Geschlechtern verglichen [217]. So erhielten 43,1% der Männer intravenös CYC, 26% der Männer die Therapie per os, bei Frauen erhielten 27,3% intravenös CYC, 5,3% erhielten das Medikament per os. Die Häufigkeiten der im Krankheitsverlauf verabreichten Grad 3a Therapie unserer Studie, betrug 72,7% bei Männern und 58,5% bei Frauen mit SLE. In der Studie von Hwang et al. (2015) bestand darüber hinaus eine höhere Prävalenz der Wirkstoffe MMF, AZA, CSA bei Männern, diese sind zusammen mit LEF sowie MTX in der Definition der Grad 2 Therapie unserer Studie enthalten und waren bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig; 90,9% (Männer) zu 86,2% (Frauen). Bei Andrade et al. (2007) (n=618) bestanden für die Häufigkeit der Verabreichung von AZA, MTX sowie CYC bei beiden Geschlechtern keine Unterschiede [218].

Supportive Therapien wie Dialyse waren bei Hwang et al. bei 18% der Männer sowie bei nur 3,6% der Frauen notwendig [217]. Da die Grad 3a und 2 Therapieregime noch weitere Substanzen enthalten, ist ein direkter Vergleich zu diesen Daten nicht möglich, jedoch besteht sowohl in dieser Studie als auch bei Hwang et al. ein erhöhter Anteil an intensiveren Therapieregimen bei Männern, die die Autoren für hochdosierte Steroide und CYC als signifikant herausstellen konnten. Grad 3b Therapieregime wurden 27,3% der männlichen sowie 10,8% der weiblichen SLE Patienten appliziert.

In Hinsicht auf das Vorliegen von Grad 1 (vasoaktive Therapie), 2 (AZA und MTX), und 3 (CYC) Therapieregimen bestanden bei Hussein et al (2014) (n=959) für Männer und Frauen mit SSc keine signifikanten Unterschiede [101]. Wie bereits zuvor erwähnt war die Therapieintensität der männlichen SSc-Kohorte gegenüber der weiblichen signifikant höher.

In Hinsicht auf die Häufigkeiten der Manifestationen bei Männern finden sich in der Literatur vergleichbare Angaben. In unserer Studie bestanden bei 72,7% der SLE-Männer eine Beteiligung des Bewegungsapparates, die Inzidenz einer Arthritis wird in der Literatur bei 84% - 94% angegeben. In einer der bisher größten Studie (n=2355) lag die Inzidenz muskuloskeletaler Manifestationen bei 61% [205, 219, 220]. Eine renale Beteiligung wird mit 44% - 75% angegeben, bei uns fand sich eine renale Beteiligung bei 63,6% der SLE Männer [219, 221]. Kardiale Beteiligungen wurden je nach Studienpopulation bei 6% - 33% gefunden, bei uns betrug diese 18,2%, zudem zeichneten sich in unserer Studie vergleichbare Häufigkeiten bei ZNS-Beteiligungen mit 18,2% im Vergleich zur Studie von Faezi et al. (2014) (22,5%) und (20,6%) bei Andrade et al. ab [205, 218-220]. Die Angaben zu Serositiden bei Männern variieren sehr stark in entsprechenden Meta-Analysen, bei uns lag diese sehr hoch bei 54,5%. Nur eine multiethnische US-SLE Kohorte, bestehend aus 63 Männern, berichtet eine höhere Inzidenz mit 63,5% [214, 218]. In der letztgenannten Studie von Andrade et al. konnte ein ähnlich hoher Anteil hämatologischer Auffälligkeiten bei Männern gefunden werden, im Vergleich zu unseren Ergebnissen 86,9% zu 87,7%. Diese beinhalten laut Andrade et al. hämolytische Anämien (4,8%), Lymphopenien (77,8%), Leukopenien (38,1%) sowie Thrombopenien (23,8%), in unserer Studie waren Komplementaktivierungen enthalten, Lymphopenien jedoch nicht [218]. Beim Vergleich mit den Ergebnissen von Hwang et al. (n=632) wurde in Hinsicht auf Leukopenien und Thrombopenien eine ähnliche Definition wie zu unserer Grad 2 Blutbildbeteiligung gewählt [217]. In unserer SLE Kohorte waren schwere Blutbildveränderungen (Grad 2) mit 54,5% häufiger bei Männern als bei Frauen mit 38,5% zu finden, bei Hwang et al. bestanden Leukopenien < 4000/ μ l bei einem höheren Anteil von Frauen 53,2% zu 24,5% Männern [217].

In einer indischen Studie (n=282) von Pande et al. (1994) wurde die männliche Form (n=39) des SLE als weniger schwer als die weibliche beurteilt [222]. Die Autoren fanden bei männlichen SLE-Patienten weniger Komplementaktivierung, diffuse proliferative Nephritiden sowie weniger Psychosen. In der Studie wurden neun Kinder rekrutiert, das Erwachsenenalter wurde ab 16 Jahren definiert. Die Diagnosekriterien entsprachen den ARA (revised American Rheumatism Association) Kriterien von 1982, in der Pleuritis oder Pleuraergüsse sowie eine Pulmonale Hypertonie als eine pulmonale Beteiligung gewertet wurden. Die Definition der Thrombozytopenien ($<100.000/\mu\text{l}$) deckt sich anteilig mit unserer Grad 2 Blutbildbeteiligung, Leukopenien wurden mit bei $<1500/\mu\text{l}$ definiert (in unserer Definition im Grad 2 Blutbildbeteiligung $<4000/\mu\text{l}$). Die Autoren der Studie postulieren in der adulten SLE Kohorte 90% Arthritiden, Raynauds-Syndrom bei 36,7% sowie eine renale Beteiligung bei 60%; vergleichbare Häufigkeiten fanden sich in dieser Studie. In der Studie von Pande et. al. fanden sich bei 38,5% der gesamten männlichen Kohorte (n=39) Serositiden, Thrombozytopenien bei 7,7%. Die Gemeinsamkeiten zu unserer Studie sind, dass Nierenbeteiligungen als die häufigste Organbeteiligung bei an SLE erkrankten Männern zählen, zudem bestand ein vergleichbarer Anteil peripher-vaskulärer Beteiligungen [222]. Bei Pande et al. hatten 38,5% der Männer Serositiden, bei 38,3% der Frauen, in unserer Studie bei 54,5% zu 20%. Auch Hwang et. al. fand mit 35,8% der männlichen SLE Patienten im Vergleich zu Frauen (27,4%) deutlich mehr Serositiden [217]. In der gleichen Studie von Hwang et. al. (2015) wurden auch renale Manifestationen (62,3% zu 33,6%), vergleichbar zu unserer Studie (63,6% zu 30,8%) deutlich häufiger bei Männern detektiert.

In einem Großteil der uns vorliegenden Studien war das Studienkollektiv deutlich jünger als in unserer Studie, zudem bestanden Unterschiede der Manifestationsdefinitionen, Erkrankungsdauer sowie den zum Studieneinschluss definierten Mindestalter der Probanden [217, 218, 222]. Eine Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf die Gesamtpopulation ist aufgrund der unterschiedlichen Anzahl von Patienten zurückhaltend zu beurteilen. Unsere Ergebnisse zeigen in Hinsicht auf das klinische Erscheinungsbild der männlichen SLE mehr Organbeteiligungen, mit vor allem mehr renalen Manifestationen sowie

signifikant mehr Serositiden im Vergleich zu Frauen mit SLE der Studie. Es finden sich hierfür auch entsprechende Referenzen in der Literatur [4, 214, 218, 223].

Im Rahmen unserer Studie bestanden bei Männern mit SSc im Vergleich zu Frauen vermehrt Serositiden, eine Beteiligung des Bewegungsapparats, kardiale Beteiligungen, sowie Nierenbeteiligungen. Es bestanden bei beiden Geschlechtern vergleichbare Häufigkeiten an oberen gastrointestinalen Beteiligungen, peripher vaskulärer Manifestationen, bei pulmonalen Beteiligungen, sowie bei Pulmonal-Arteriellen Hypertonie. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen deutscher Registerdaten (n=1483) bezogen auf die Prävalenzen in der Gesamtkohorte [224]. Unterschiede in der Rekrutierung sowie im Management der Patienten wurden durch Autoren mit unterschiedlichen Prävalenzen für Beteiligungen und Laborparametern in Verbindung gebracht [225, 226]. In unserer Untersuchung erfolgte im Gegensatz zu vielen Registerdaten ein systematisches Screening der Patienten/-innen für interstitielle Lungenerkrankungen, pulmonaler Hypertonie, Hautsklerosierungsgrad sowie peripher- vaskuläre Beteiligungen. [206]. Die Interpretation und Durchführung der körperlichen und apparativen Untersuchungsbefunde verteilten sich auf wenige Spezialisten, die Dokumentation dieser Befunde ist standardisiert, dies stellt eine wesentliche Stärke der hier erörterten Ergebnisse dar.

Bei Frauen unserer Studie bestand bei 25,8% und 65,6%, ein diffus-kutaner bzw. limitiert-kutane Verlaufstyp, eine vergleichbare Häufigkeit zur Kohorte von Simeon et al. [182]. In weiteren Studien konnte ein ähnliches Verhältnis beider Verlaufstypen innerhalb der Geschlechter zu unseren Ergebnissen gefunden werden [86, 95, 227]. Insgesamt war, im Verhältnis zur gesamten SSc-Kohorte, das Geschlechterverhältnis bei dcSSc bei 1:1,06 Frauen zu Männern, bei lcSSc 2,6:1. In der Literatur fällt das Verhältnis deutlicher zugunsten von Frauen aus mit 3,1:1 (dcSSc) und 6:1 (lcSSc) [101]. Auch in italienischen Registerdaten (n=1012) berichtet Ferri et al. (2002) über einen prozentual erhöhten Anteil von Männern in beiden Subtypen [228].

Eine männliche Prädominanz folgender Manifestationen konnte durch Forschergruppen herausgearbeitet werden: muskuläre Beteiligung, kardiale Beteiligung, interstitielle Lungenerkrankung (pulmonale Beteiligung), renale Beteiligung, digitale Ulzerationen [86, 100, 101, 182, 229]. Eine gastrointestinale Beteiligung besteht laut europäischen Registerdaten der EUSTAR (n=9183) gehäuft bei Frauen, weitere Forschergruppen fanden kein signifikant erhöhtes Auftreten [86, 95, 100, 101, 182, 229]. Pulmonale Hypertensionen konnten von zwei Forschergruppen vermehrt bei Frauen nachgewiesen werden, dabei fand Freire et al. (2017) in spanischen Registerdaten (n=1506) ein dreifach vermehrtes Auftreten einer isolierten pulmonalen Hypertonie bei Frauen [100, 101]. Zwei Forschergruppen (n=9563) fanden ein vermehrtes Auftreten einer pulmonalen Hypertonie bei Männern, andere Autoren fanden keinen Unterschied [86, 95, 182, 229].

Diverse Autorenguppen vermuten bereits ein erhöhtes Risiko für eine kardiale Beteiligung der SSc bei Männern, welches wir mit dieser Arbeit bestätigen können [227, 229]. Im Rahmen einer Metaanalyse von Ioannidis et al. (2005) (n=1645) wurde ein gemeinsames Auftreten der Organbeteiligungen von Nieren, Herz und Lunge beschrieben, eine kombinierte Beteiligung dieser bei Männern, sowie Anti-Scl70 wird als Prädiktor für Mortalität beschrieben [230]. Auch Joven et al. (2010) (n=204) konnte pulmonale Manifestationen, kardiale sowie periphere vaskuläre Beteiligungen als primäre SSc-Haupttodesursachen identifizieren [207]. In unserer Studie konnten wir ein signifikant vermehrtes Auftreten mehrerer definierter Kollagenose-Manifestationen (kardiale Beteiligung, Serositis, Bewegungsapparat) bei Männern mit SSc nachweisen. Multiple innere Organbeteiligungen konnten durch Vorgängerstudien mit einem verringerten Überleben assoziiert werden [206]. In der Arbeit von Joven et al. fand sich zudem insgesamt eine ähnlich geringe Prävalenz von renalen Manifestationen (6%), die die Autoren mit der größtenteils „kaukasischen“ Kohorte in Verbindung brachten [207]. Auch unsere Kohorte bestand überwiegend aus „kaukasischen“ Patienten/-innen. Zudem wurden durch die Studie die erfassten Prävalenzen für die gastrointestinale (56%), Gelenks- 54% und muskuläre Beteiligung 13% bestätigt [207]. In der Studie von Nguyen et al. (2011) (n=381) zeigte sich ein

deutlich erhöhter Anteil von gastrointestinalen Beteiligungen mit 80,6% bei beiden Geschlechtern [86]. Eine pulmonale Beteiligung (u.a. ILD) war in unserer SSc-Kohorte bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig vertreten, bei Nguyen et al. bestand ILD häufiger bei Männern (54,8%), im Vergleich zu Frauen (41,2%) [86].

Die Autorengruppe um Simeon et. al. schlussfolgerte aufgrund eines signifikant erhöhten Anteils von Myositiden im untersuchten Studienkollektiv bei 44% der Männer (und 9% der Frauen) das Vorliegen von Geschlechter-assoziierten klinischen Unterschieden der Erkrankung; dies deutet sich nach Studienlage auch bei Patienten in der Frühphase ihrer Erkrankung in europäischen Registerdaten der EULAR (n=1027) an [182, 227].

Registerdaten aus Australien (n=786) konnten männliches Geschlecht mit diffus-kutaner SSc, dem Nachweis von Scl-70-Antikörpern, pulmonal-arterieller Hypertonie, sowie Lungenfibrose und auch einem späteren Erkrankungsbeginn mit verkürztem Gesamtüberleben korrelieren [206]. Im Rahmen dieser Studie fanden wir im Vergleich bei Männern signifikant höhere Prävalenzen der diffus-kutanen Verlaufsform, sowie von Scl-70-Antikörpern. Fast die Hälfte der Patienten mit diffus-kutanem Verlaufstyp ist 8 Jahre nach Krankheitsbeginn in den Studien von Hissaria et al. (2011) verstorben [206]. Da in dieser Studie nur zu einem definierten Zeitpunkt Punktprävalenzen in einem kurzen Beobachtungszeitraum erfasst wurden und Mortalität kein Studienendpunkt war, könnte dies einen wesentlichen systematischen Confounder im Studium dieser Erkrankung darstellen, der einen Geschlechtervergleich erschwert. Im Rahmen unserer Studien konnten wir eine kürzere Erkrankungsdauer von Männern (5,65 Jahre \pm 4,74) zu Frauen (8,44 \pm 6,33) mit SSc finden. Die Daten des EUSTAR-Registers suggerieren, dass Männer auch in der Frühphase der Erkrankung mit limitiert-kutanem Subtyp häufiger ein klinisches Bild mit Organbeteiligung ähnlich dem diffus-kutanen Subtyp aufweisen [227]. Freire et al. (2017) schlussfolgert, dass Männer mit SSc vor allem durch den häufigeren diffus-kutanen Typen eine schnellere Diagnose erhalten [100]. Auch in der von uns untersuchten SSc-Kohorte fanden sich bei Männern im Vergleich zu Frauen ein kürzeres Intervall zwischen Erstmanifestation sowie Erstdiagnose.

Die Krankheitswahrnehmung der Patienten ist ein Interventionsziel für Bewältigungsstrategien, assoziierter Compliance, sowie für „Healthcare Seeking Behaviour“ [231-235]. Ein Verständnis der Krankheitswahrnehmung des Patienten durch klinisch tätige Ärzte/-innen wird von Autoren als eine wichtige Grundlage informierter Entscheidungen von Patienten, sowie einer effektiven Arzt-Patienten Kommunikation beschrieben [236]. Manche Autoren führen an, dass die Krankheitswahrnehmung bei rheumatisch-erkrankten Patienten, unabhängig von Erkrankungscharakteristiken oder der medizinischen Schwere des Zustands ist [196].

Ein Unterschied in der Krankheitswahrnehmung von Männern und Frauen konnte in unserer Arbeit nicht gefunden werden. In einer italienischen Arbeit von Seca et al. (2012) an Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen haben die Autoren Geschlechterunterschiede in der Krankheitswahrnehmung bemessen am Score der acht B-IPQ-Items untersucht [237]. Die in der Studie rekrutierten Patienten bestanden überwiegend aus Männern (n=92, 79,3%), mehrere akute und chronische Erkrankungen wurden zusammen untersucht. Die Stärken der Studie sind die Erfassung soziodemographischer Variablen (Bildung, Geschlecht, Familienstand), die zusätzliche Nutzung weiterer Fragebogeninstrumente und Konstrukte (Gesundheits- und Lebenszufriedenheit, Selbstwirksamkeitsglauben), sowie die Untersuchung der Re-Testreliabilität. Eine wesentliche Schwäche der Studie sind die verwendeten statistischen Methoden (Korrelation nominaler Variablen), die geringe Verlässlichkeit der Messung (interne Konsistenz), des aus acht Items bestehenden Scores (Cronbachs Alpha= 0.6), der vergleichbar zu unseren Ergebnissen war (8-Item-Score Cronbachs Alpha=0.64, 5-Item-Score Cronbachs Alpha=0.725). Als Gütekriterium für eine annehmbare Messgenauigkeit des Fragebogens wurde in dieser Studie eine interne Konsistenz von >0.7 nach Cronbachs Alpha definiert, was eine methodische Stärke der Studie darstellt [201, 237].

Wie bereits erwähnt existieren in der Literatur nur wenige Studien in denen psychosoziale Aspekte der Kollagenosen beleuchtet und dabei auf Geschlechterunterschiede untersucht wurden [96]. Ein Großteil der Evidenz zur Krankheitswahrnehmung von SLE Patienten/-innen wurde im Rahmen von

Interviews gewonnen [238, 239]. Dabei konnte z.B. Goodman et al. (2005) bestätigen, dass die Krankheitswahrnehmung von SLE Patienten konsistent mit dem Selbst-Regulations-Model nach Leventhal ist [239]. Krankheitswahrnehmung von SLE Patienten wurde durch zahlreiche Autorengruppen im Rahmen nicht qualitativer Studien untersucht [191, 240-242]. In einer polnischen Validierungsstudie des B-IPQ verglichen die Autoren verschiedene Grunderkrankungen, unter anderem auch MCTD, SLE sowie der rheumatoiden Arthritis. In der polnischen Studie konnte das Konstrukt der Krankheitswahrnehmung mit allen acht Fragebogenitems verlässlich abbildet werden (Cronbachs Alpha=0.74) [243]. Ein gemeinsames verlässliches Konstrukt (Krankheitswahrnehmung) war in den von uns verwendeten Skalen nur bei fünf der acht Fragebogenitems gegeben (5-Item-Score Cronbachs Alpha=0.725). Durch den Verlust der drei Items aus der Gesamtskala besteht in unserer Studie auch ein inhaltlicher Verlust mit reduzierter inhaltlicher Validität, der eine weitere Aussage über die untersuchten Kohorten hinaus erschwert. Unterschiede in der Skalendarstellung, sowie Verständnisprobleme bei der Beantwortung der Fragebogenitems, die durch Vorgängerstudien bestätigt wurden, könnten hier eventuell zum Tragen gekommen sein [244]. In der polnischen Arbeit waren im Durchschnitt fünf Items miteinander mittels Spearman korreliert, in unserer Arbeit waren es im Durchschnitt 2,75 Items [243]. Es bestand eine gute Diskriminanzvalidität zwischen hospitalisierten sowie ambulanten Patienten, auch junge Erwachsene mit leichten chronischen Erkrankungen hatten ebenfalls niedrige Scores [243]. Die Krankheitswahrnehmung unterschied sich innerhalb der Kollagenosen unserer Studie nicht. Ob die Krankheitswahrnehmung innerhalb der untersuchten Kollagenosen ähnlich ist oder ob der verwendete Fragebogen nicht zwischen diesen unterscheiden kann, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Auch ist fraglich, ob die nicht detektierten Unterschiede der Krankheitswahrnehmung zwischen den Kollagenose-Diagnosen als eine weitere Gemeinsamkeit zu werten sind. SLE Patienten in der Studie von Nowicka-Sauer et al. (2016) hatten im Vergleich zu unseren Ergebnissen deutlich erhöhte Mittelwerte in fast allen Fragebogenitems, was eine negativere Krankheitswahrnehmung anzeigt [243].

Dies könnte im Vergleich zu unseren Daten am hohen Anteil hospitalisierter Patienten liegen. Auch wurden bei Nowicka-Sauer et al. die Fragebögen im Beisein von dafür speziell ausgebildeten Psychologen oder sonstigen theoretisch und fachlich geschulten Pflegepersonal erhoben, was möglicherweise zu Verzerrungseffekten in der Befragung führen kann (Rosenthal-Effekt) [245].

Beim Vergleich der Gesamtskala (5-Items) der Krankheitswahrnehmung dieser Studie mit weiteren Variablen, demonstriert diese Trennschärfe zwischen weniger schwer und schwer erkrankten Patienten (bemessen an unserer Einteilung der Gesamtschwere sowie der Organschwere), sowie zwischen Patienten mit wenigen Beteiligungen und vielen Beteiligungen. Der stärkste Korrelationseffekt bestand jedoch für das Alter der Patienten, was vermuten lässt, dass ältere Patienten ihre Erkrankungen stärker wahrnehmen als jüngere. Auch Patienten mit intensivierter Therapie hatten eine bedrohlichere Krankheitswahrnehmung. Daleboudt et al. (2013) konnte in der von ihr untersuchten SLE Kohorte eine niedrige Wahrnehmung der Therapiekontrolle nachweisen, dabei ist zu beachten, dass 54,7% der überwiegend weiblichen Patientinnen eine Organmanifestation hatten und bei fast 40% eine Grad 2 Therapie vorlag [241]. In der von uns untersuchten Studiengruppe bei SLE und SS wurde die Wahrnehmung der Therapiekontrolle insgesamt als hilfreich eingeschätzt. Eine griechische Studie von Kotsis et al. (2014) kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Weitere bemerkenswerte Ergebnisse sind, dass ein inverser Zusammenhang von wahrgenommener Therapiekontrolle und Höhe der Therapieintensität besteht, was als Argument für die logische Stimmigkeit der Fragebogendimension beurteilt werden kann [242]. Die von den Patienten wahrgenommenen Konsequenzen seiner/ihrer Erkrankung hingegen, waren bei zunehmender Therapieintensität stärker. Daleboudt et al. (2011) konnte eine höhere wahrgenommene emotionale Beteiligung mit einer niedrigen Adhärenz bei SLE Patienten korrelieren [240]. Kung et al. (2012) konnte einen Einfluss der Krankheitswahrnehmung auf die Einnahmehäufigkeit von Immunsuppressiva bei Transplantationspatienten mit zahlreichen weiteren Items des B-IPQ belegen und dabei zeigen, dass eine negativ wahrgenommene „Kohärenz“, „emotionale Beteiligung“, „Sorgen“, „Konsequenzen“ sowie „Therapiekontrolle“ mit einer

Nicht-Adhärenz korreliert [231]. In einer weiteren Studie von Daleboudt et al. wurde der Einfluss von Krankheitswahrnehmung und Therapie bei Patienten mit proliferativer Lupusnephritis untersucht [191]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit geringerer Therapieintensität (niedrig-dosiertes Cyclophosphamid-Regime vs. hochdosiertes Cyclophosphamidregime) ihre Therapiekontrolle als besser kontrolliert wahrnehmen, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Die Autoren diskutieren, dass bereits unterschiedliche Krankheitswahrnehmungen bei unterschiedlichen Therapien detektiert werden können. Bei Daleboudt et al. (2011) fanden sich vergleichbare Ergebnisse bei Beantwortung des Fragebogens (n=31) zur SLE Stichprobe unserer Studie (n=75). Auch in dieser Studie ist die Wahrnehmung geringerer persönlicher- und therapeutischer Kontrolle bei Patienten negativer als in unserer Studie.

Die in dieser Studie detektierten Bildungsabschlüsse werden entsprechend der Altersverteilung und den Rekrutierungsbedingungen einer monozentrischen Studie einer Universitätsstadt mit ländlichem Einzugsbereich interpretiert; zudem waren auch „Geflüchtete“ in der Studie rekrutiert. In unserer Studie bestand ein Zusammenhang von geringerer Krankheitswahrnehmung bei steigendem Bildungsabschluss. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer thailändischen Studie, bei der die Krankheitswahrnehmung mittels IPQ-R für Diabetes Typ 2 Patienten mit niedrigen Bildungsabschlüssen deutlicher ausfiel [246].

In einer Studie von Chen et al. (2015) wurden die Ergebnisse des B-IPQ bei Diskoiden Lupus erythematodes mit dem „Cutaneous Lupus erythematodes Disease Area and Severity Index score“ (CLASI) verglichen, dieser qualifizierte die aktuelle Krankheitsaktivität der Patienten [247, 248]. Dabei konnten die Autoren die wahrgenommene persönliche Kontrolle, emotionale Beteiligung, Intensität der Symptome (Identität), Sorge und Kohärenz signifikant mit der Krankheitsaktivität der Patienten korrelieren. Ein Geschlechtervergleich erfolgte in der Studie nicht, zudem hatte die Studie eine geringe „Power“ (n=24). Auch in dieser Studie konnte nur ein Teil des bereits validierten Fragebogens signifikant mit klinischen Parametern korreliert werden.

In Hinsicht auf die angeführten Ursachen der Erkrankung zeigten sich bei Kotsis et. al. für SS und SLE im Vergleich zur hier untersuchten Kollagenosen-Kohorte ähnliche Ergebnisse [242]. So wurde „Autoimmunität“ ähnlich selten als Ursache benannt, psychische Ursachen wie „Stress“ waren als häufigste Ursache attribuiert. Auch Daleboudt et. al. konnte für ihre überwiegend weibliche SLE Kohorte ähnliche Ergebnisse im Vergleich zur weiblichen Kollagenose-Kohorte dieser Studie präsentieren, auch hier waren genetische und psychosoziale Ursachen sowie Schwangerschaft gleich häufig benannt [241]. Taieb et al. (2010) subsumierte für die von ihm untersuchte weibliche SLE-Kohorte, dass vorgetragene Erkrankungsursachen zum Teil „nicht kongruent mit biomedizinischen Modellen“ („congruent with biomedical models“) der Schulmedizin sind [249].

Unsere Ergebnisse sind konträr zu denen von Richards et al. (2003), der postuliert, dass die Krankheitswahrnehmung nicht der Schwere der Erkrankung zugeschrieben werden kann und argumentiert, dass objektive Erkrankungsschwere [bei SSc] und subjektive Erfahrungen sich nicht in „linearer Art und Weise“ („linear manner“) verhalten [204].

Zusammenfassend zeigt der im Rahmen dieser Studie modifizierte erstmals verwendete Fragebogen eine annehmbare interne Konsistenz (als Maß für die Messgenauigkeit des Fragebogens). Innerhalb der Gruppe der Kollagenosen konnte kein Unterschied in der Krankheitswahrnehmung detektiert werden, was eventuell durch eine zu geringe Fallzahl bei Myositis, Sharp oder SS begründet ist. Alternativ kann argumentiert werden, dass eine ähnliche Krankheitswahrnehmung bei Kollagenosen eine weitere Gemeinsamkeit der Erkrankungsfamilie darstellt. Bei Kollagenose-Patienten dieser Arbeit konnten wir eine negative Krankheitswahrnehmung mit klinischen Parametern (Therapieintensität, Gesamtschweregrad, Organschweregrad, Anzahl von Beteiligungen) anhand des verwendeten Fragebogens korrelieren. Deckend mit Vorgängerstudien hatten auch soziodemographische Variablen (wie Alter und Bildungsgrad) einen Einfluss auf das Fragebogenergebnis und damit die Krankheitswahrnehmung. Dabei konnte die Studie vor allem ältere Patienten oder Patienten mit niedrigen Bildungsabschlüssen als Risikopatienten für eine

schlechtere Krankheitswahrnehmung identifizieren. Ein Geschlechterunterschied bei der Krankheitswahrnehmung unserer Versuchsgruppe konnte nicht detektiert werden.

4.2 Limitationen der Studie

Die hier dargelegten Ergebnisse wurden im Rahmen einer Querschnittsstudie erhoben, was eine Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinheit deutlich erschwert. Wir können in der von uns untersuchten heterogenen Studienpopulation über zahlreiche Confounder berichten (Altersunterschiede, ethnische Heterogenität, unterschiedliche Erkrankungsdauern, Punktprävalenzen, kurzer Beobachtungszeitraum, unterschiedliche Krankheitsbilder, Dokumentationslücken, sowie Komorbiditäten). Viele Forschungsergebnisse mit dem Fokus auf chronische Erkrankungen und dem Konstrukt der Krankheitswahrnehmung wurden zusammengetragen.

In einer italienischen Studie der Universitätsklinik Katanien konnten Geschlechterunterschiede mit erhöhten Ergebnissen in der Krankheitswahrnehmung von Männern, sowie einzelnen Subskalen des IPQ- R bei Patienten mit Vorhofflimmern festgestellt werden [250]. Die Studie zeichnet sich durch klar definierte Ausschlusskriterien aus, wie chronisch konsumierende Erkrankungen z.B. chronische Herzinsuffizienz, neuropsychiatrische Syndrome, Tumorerkrankungen oder vaskuläre Erkrankungen, aber auch akute Infekte. Zudem komplettierten alle Patienten die Fragebögen unter direkter Supervision eines Psychologen. In der von uns durchgeführten Studie erfolgte die Komplettierung des Fragebogens im Rahmen der Wartezeiten. Ausschlusskriterien beinhalteten ein primäres Antiphospholipid Syndrom, nicht klar definierte Overlap-Syndrome und ein fehlendes Einverständnis. Auch in Hinsicht auf den erfassten Schweregrad sowie der untersuchten Krankheitswahrnehmung wurden sekundäre verfälschende Faktoren (wie konsumierende Erkrankungen und psychische Komorbiditäten) nicht ausreichend im Studienkollektiv ausgeschlossen.

Es ist fraglich ob das Konstrukt der Krankheitswahrnehmung über mehrere Jahre stabil ist und sich entsprechend logisch mit einer Schweregrad-Einteilung

verknüpfen lässt, die den gesamten Krankheitsverlauf des Patienten miteinbezieht. So können sich Unterschiede in der detektierten Krankheitswahrnehmung auch durch aktuelle Beschwerden und Symptome erklären, die bei manchen Patienten eventuell vorliegen, oder nicht [251, 252].

Auch in einer englischen Studie der Universität Hertfordshire [234] wurden die Implikationen von Krankheitsaktivität und Krankheitswahrnehmung mit Hilfe des IPQ-R, sowie weitere psychometrischen Konzepte wie psychischem Leiden (Psychological Distress) untersucht. Im Rahmen der Studie wurde die Krankheitsaktivität mit Hilfe des DAS28 evaluiert. In der oben genannten Studie waren psychiatrische Erkrankungen ein Ausschlusskriterium. In der untersuchten Kohorte wurden die Probanden mit mindestens einem DMARD (Disease modifying antirheumatic drug) behandelt, in der hier vorliegenden Studien gab es keine einheitliche Therapie, entsprechend waren auch die einzelnen Therapieerfahrungen der Patienten höchst unterschiedlich. Weitere Einschränkungen sind die heterogene Zusammensetzung der Gruppen, bezogen auf unterschiedliche Diagnosen, Alter sowie Erkrankungsdauer. Zudem besteht eine Limitation unserer Studie darin, dass weitere Aspekte der Validität nicht durch zusätzliche Fragebogeninstrumente getestet wurden.

Die wesentlichste Limitation unserer Studie ist, dass die Art wie der klinische Schweregrad der Patienten definiert wurde, bisher nur im Rahmen dieser Studie untersucht wurde.

Eine weitere Limitation wird durch Leysen et al. (2015) benannt, der die Bildung eines Scores der B-IPQ Variablen als fragwürdig beurteilt, da diese eine eigene Dimensionen der Krankheitswahrnehmung darstellen [251]. Auch ist es fraglich ob Kollagenose-Patienten ein ausreichend homogenes Patientenkollektiv darstellen, um klinimetrische Variablen wie Cronbachs Alpha zu untersuchen.

Die Aussagekraft in Hinsicht auf eine mögliche Therapieresistenz der Patienten anhand der applizierten unterschiedlichen Therapeutika oder Therapiegruppen bleibt einschränkt, da die wirkliche Anzahl der im Krankheitsverlauf verabreichten Therapien nicht präzise erfasst wurde. Dies liegt daran, dass mehrere unterschiedliche Substanzen der gleichen Therapiegruppe nur einmal erfasst

wurden. Darüber hinaus wurde auch nicht zwischen einer Hochdosis Kortisontherapie oder einer niedrig-dosierten Kortisontherapie unterschieden. Sekundär gibt es noch andere Ursachen, welche die Wahl der verschiedenen Therapieregime bedingen und Fehlerquellen bilden. So zum Beispiel sind nicht alle Substanzen für alle Erkrankungen zugelassen, dies limitiert die Vergleichbarkeit der verschiedenen Kollagenosen untereinander. Darüber hinaus lag es im Sinne dieser Studie, dass auch supportive Therapien wie Dialysen, intensiv-medizinische Aufenthalte oder Operationen, wie z.B. Stomaversorgung, wenn im Rahmen der Kollagenose-Erkrankung indiziert, in der Definition des höchstmöglichen Therapie Regimes (3b) gewertet wurden. Eine Trennung zu Patienten mit allein pharmakologischen Ansätzen ist hier nicht möglich, auch gibt es hier sehr wenig vergleichbare Daten.

Die Gewichtung der einzelnen Beteiligungen sieht vor, dass subklinische und weniger letale Manifestationen von schwererer Organmanifestationen getrennt werden. Entsprechend ist der Befall des jeweiligen Organsystems für den Schweregrad entscheidender als die eigentliche Schwere des Befalls. In der klinischen Praxis geht aber gerade von Gelenkbeteiligung oder Hautbeteiligung oder peripher vaskulären Beteiligungen z.B. mit Amputations-Folge eine deutliche Krankheitslast aus, die die betroffenen Patienten stark in ihrem Alltag beeinträchtigt. Diese konnten auch mit einer Übersterblichkeit in diversen Populationen bei SSc in Verbindung gebracht werden [207]. Diese Studie versucht diesem Umstand Rechnung zu tragen, indem diese besonders schweren Weichteilbeteiligungen (Fehlstellungen, Sehnenreiben, Faustschlussdefizit) bei der Beteiligung des Bewegungsapparats im Grad 2 gewertet wurden. Dies kann den hohen Anteil von Gelenkbeteiligungen in der männlichen Kohorte erklären und relativiert eventuell auch, warum statistisch gesehen mehr Beteiligungen bei Männern im Vergleich zu Frauen gewertet wurden, obwohl auch signifikant mehr Beteiligungen im Subgruppenvergleich bei Männern mit SLE und SSc im Vergleich zu Frauen zu finden waren.

Bereits schon zugrundeliegende Komorbiditäten wurden nur unzureichend berücksichtigt, ein Beispiel hierfür sind PAH bei gleichzeitig bestehenden Vitien, Blutbildveränderungen bei gleichzeitig bestehenden

Knochenmarksveränderungen wie bei MDS, Polyneuropathien, Karpaltunnel-Syndrom, Proteinurie oder Reflux-Erkrankung bei SSc Patienten. Die genaue Abbildung der Krankheitslast ist entsprechend der Diagnose-Kriterien in verschiedenen Aspekten von inhärenter Unschärfe behaftet, die die gewonnenen Daten relativiert. Ein Mangel standardisierter Definitionen für Kollagenose-Manifestationen ist auch als Limitation weiterer Studien formuliert [207].

Um der Komplexität der untersuchten Krankheitsfälle Rechnung zu tragen, wurden auch seltene Beteiligungen gewertet. Beispiele hierfür sind Pseudotumor cerebri, sowie die im Schweregrad 2 gewichteten „sonstigen Beteiligungen“ (z.B. TIA, Augenhintergrundveränderungen bei Kollagenosen etc.). Auch hier ist eine weitere Vergleichbarkeit mit anderen Studien eingeschränkt.

Eine weitere Limitation der Studie ist der hohe Spezialisierungsgrad der Rheumatologischen Universitätsambulanz als Transplantations- und Systemsklerose-Zentrum. Auch Hissaria et al. (2011) schlussfolgert, dass tertiäre Institutionen wie zum Beispiel Universitätskrankenhäuser oft Bias hin zu einer schwerer erkrankten Patientenkohorte haben [206]. Eine Übertragbarkeit unserer Daten auf die Allgemeinbevölkerung ist auch aufgrund der geringen Kohortengröße zurückhaltend anzusehen.

Als eine weitere Limitation der Studie soll genannt werden, dass keine formale Fallzahlberechnung stattfand.

4.3 Klinische Bedeutung und Schlussfolgerung

Zu unserem besten Wissen wurden erstmals alle Kollagenosen auf etwaige geschlechterspezifische Unterschiede, in Hinsicht auf klinischen Schweregrad, sowie Krankheitswahrnehmung untersucht.

Die Beurteilung des klinischen Schweregrades erfolgte dabei anhand definierter Organbeteiligung mit und ohne Berücksichtigung der applizierten Therapieregime. Bei den untersuchten Kollagenosen in der männlichen Studienpopulation ergab sich ein erhöhter klinischer Schweregrad, der sich dadurch relativiert, dass er nicht in der Subgruppenanalyse nachgewiesen werden konnte. Drittvariablen (z.B. Erkrankungsdauer, Komorbiditäten) erklären den klinischen Schweregrad vermutlich besser als das Geschlecht. Wir

empfehlen eine weitere Erforschung und Validierung der im Rahmen dieser Studie vorgestellten klinischen Schweregradeinteilung in weiteren Kollagenose-Populationen.

In der untersuchten Kollagenose-Kohorte konnten wir „männliches Geschlecht“ als einen Risikofaktor für multiple Krankheitsmanifestationen herausarbeiten. Der Zusammenhang bestätigte sich auch in der Subgruppenanalyse bei SLE- und SSc- Patienten. Dabei ergaben sich in der Subgruppenanalyse geschlechterspezifische Verteilungsmuster für männliche SSc- sowie SLE-Patienten, die durch die Literatur bestätigt werden konnten [86, 100, 101, 182, 206, 214, 218, 223, 229, 230, 253]. Wie in der spanischen RESCLE Kohorte angeführt, ist das Wissen um Geschlechter-assoziierte Verteilungsmuster für „Kliniker“ wichtig, um sowohl die Pathogenese, Überwachungs- und Studienprotokolle sowie Behandlungsempfehlungen für diverse prognostische Subgruppen zu definieren [100].

Zusätzlich leiteten wir die Therapieintensität durch die verschiedenen im Krankheitsverlauf der Patienten verabreichten Therapieregime in vier Gruppen ab. Hier ließ sich ein Zusammenhang zwischen hoher Therapieintensität in der Gesamtkollagenose-Gruppe für Männer feststellen, welcher jedoch nur in der SSc-Stichprobe bestätigen wurde.

Anhand unserer Daten können wir in unserer Studienpopulation männliches Geschlecht für SSc-Patienten, als einen Risikofaktor für eine vermehrte Therapieintensität, sowie für eine höhere Anzahl an Kollagenose-Beteiligungen herausarbeiten.

Die Krankheitswahrnehmung von Männern und Frauen, in der von untersuchten Kollagenose-Stichprobe unterschied sich nicht. Teildimensionen des verwendeten Fragebogens zeigten eine annehmbare interne Konsistenz. Die Re-Testvalidität des B-IPQ wurde durch vorherige Studien belegt [186]. Eine erneute Untersuchung der Re-Testvalidität des Fragebogens, die klärt ob das Konstrukt der Krankheitswahrnehmung über Jahre stabil ist, wird für weitere Studien empfohlen.

Die Korrelierbarkeit einzelner Fragebogendimensionen mit dem abgeleiteten Score und klinischen Parametern (zum Beispiel: Erkrankungsdauer, Anzahl der Manifestationen, klinischen Schweregrad, Therapieintensität) interpretieren wir als einen Beleg für die inhaltliche Validität des verwendeten Fragebogens. Zu unserem besten Wissen ist dies die erste Studie in der in einer gemischten Kollagenose-Population, das psychometrische Konstrukt der Krankheitswahrnehmung, zusammen mit weiteren klinischen Endpunkten, korreliert werden konnte. Weitere Untersuchungen der klinimetrischen Eigenschaften des verwendeten Fragebogens werden empfohlen. Die Untersuchung weiterer Vergleichsgruppen zum Test der Diskriminanzvalidität wurden nicht erhoben und werden in zukünftigen Studien empfohlen.

Aus unseren Daten schlussfolgern wir, dass gerade bei niedrigen Bildungsabschlüssen, sowie bei älteren Patienten, eine vermehrte Krankheitswahrnehmung vorliegt. In den genannten Gruppen besteht ein höherer Bedarf an Aufklärung und Unterstützung in Hinsicht auf zusätzliche Informationsangebote, oder Angebote zur Verbesserung von Bewältigungsstrategien. Weitere Angebote und Interventionsmöglichkeiten zur Unterstützung der Bewältigungsstrategien und zur Moderation negativer Krankheitswahrnehmung der Patienten, in Form von kognitiver-Verhaltenstherapie zeigten sich in vorherigen Studien als effektiv [254].

Wir empfehlen ein weiteres Studium des Zusammenhangs der verwendeten klinischen Variablen (multiple Beteiligungen, klinischer Schweregrad und Therapieintensität) bei Kollagenosen, sowie deren Einfluss auf weitere psychosoziale Aspekte. Hierfür zeigten sich in vorherigen Studien zusätzliche Instrumente, wie die „Implicit models of illness questionair VAS“, SF36, sowie der IPQ-R als nützlich.

4.4 Zusammenfassung

In unserer Studie wurden die Geschlechterunterschiede in Hinblick auf definierte klinische Schweregrade und die subjektive Krankheitswahrnehmung bei Kollagenose-Patienten untersucht. Zu unserem besten Wissen analysiert diese Arbeit, bisher als erste, die Beziehung von Geschlecht auf klinischen

Schweregrad, Krankheitswahrnehmung sowie weitere klinische Parameter (wie Therapieintensität und Krankheitsausprägung) in einer gemischten Kollagenosen-Population.

In der Studie untersuchten wir die Daten von 234 Ambulanzpatienten der rheumatologischen Sprechstunde im Untersuchungszeitraum von November 2016 bis Oktober 2018. Die Krankheitswahrnehmung der Patienten wurde mit den B-IPQ (VAS) Fragebogen erfasst, zudem erhielten die Patienten einen allgemeinen Fragebogen. In die Datensammlung gingen die im SAP® Patientenorganisationsystem verfügbaren rheumatologisch Arztkontakte, Arztbriefe, Medikamentenpläne, sowie relevante apparative und laborchemische Befunde ein. Bei einem Teil der Patienten erfolgte eine Fallbesprechung mit dem behandelnden Rheumatologen, zudem erhielten ein Teil der Patienten zur Komplettierung der Daten den Fragebogen postalisch.

In unserer Kollagenose-Population ergaben sich folgende Geschlechterverhältnisse: In der Gesamtkollagenose-Population 3:1 (175 Frauen zu 59 Männern), in der SLE-Kohorte, 5,9:1 (n=65/11), in der Myositis-Kohorte, 1,7:1 (n=10/6), bei SSc-Patienten 1,71:1 (n=62/36), bei SS 19:1 (n=19/1) und in unserer Sharp/UCTD-Kohorte (n=19/5) 3,8:1. Innerhalb der SSc-Kohorte ergab sich für die beiden Verlaufstypen ein Geschlechterverhältnis bei dcSSc von 1 :1,06, bei lcSSc 2,6:1.

Es bestehen signifikant unterschiedliche Krankheitsausprägungen zwischen den Geschlechtern. Männer haben sowohl im Vergleich der Gesamtkohorte als auch im Subkohortenvergleich von SSc und SLE signifikant mehr Erkrankungsbeteiligungen. Nach Bonferroni-Korrektur war eine Serositis signifikant häufiger bei Männern in der SLE und SSc Kohorte zu finden. Eine kardiale Beteiligung sowie eine Beteiligung des Bewegungsapparats waren signifikant häufiger bei Männern mit SSc zu finden. Anti-dsDNA und ACA war signifikant häufiger bei Frauen, Anti-Scl70 war häufiger bei Männern zu finden.

Die Erkrankungsdauer der Kollagenose-Patienten korreliert signifikant mit der Anzahl der Organmanifestationen.

Es bestehen Hinweise auf eine vermehrte Therapieintensivität bei Männern mit Kollagenosen, diese konnte jedoch nur in der Subgruppenanalyse bei SSc bestätigt werden. Männer wurden signifikant häufiger mit mehreren Substanzen unterschiedlicher Therapieregime behandelt. Gerade in Hinsicht auf die Therapieintensität der Patienten war der Einfluss des Geschlechts bei den Erkrankungen unterschiedlich. Die erklärten bei SSc 14% der Therapieintensität, bei SLE jedoch nur 2,9 %. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind jedoch mit Zurückhaltung zu beurteilen.

Der klinische Schweregrad von Männern mit Kollagenosen war im Vergleich zu Frauen höher. Der Einfluss des Geschlechts auf den klinischen Schweregrad war jedoch insgesamt gering, das Geschlecht der Patienten erklärt nur 3,6-5,7% des klinischen Schweregrades. Der Zusammenhang konnte auch nicht in der Subgruppenanalyse bei SSc und SLE bestätigt werden. Signifikant für die beobachteten klinischen Schweregrade fand sich die Erkrankungsdauer der Kollagenose-Patienten.

Die aus einem Teil der Fragebogenitems gebildete Skala zur Beurteilung der Krankheitswahrnehmung, fand keinen Hinweis auf einen Unterschied der Krankheitswahrnehmung von Männern und Frauen mit Kollagenosen. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Krankheitswahrnehmung innerhalb der Kollagenose (SLE, Myositis, SSc, SS, Sharp).

Dennoch korreliert eine negative Krankheitswahrnehmung signifikant mit einem höheren klinischen Schweregrad, sowie einem höheren Alter. Auch konnten in dieser Arbeit zahlreiche Teilaspekte der Krankheitswahrnehmung mit klinischen Parametern assoziiert werden. So nehmen Patienten mit hoher Therapieintensität und hohem klinischen Schweregrad eine geringe Therapiekontrolle wahr. Die wahrgenommene Intensität der Symptome konnte mit dem klinischen Schweregrad sowie der Manifestationsanzahl korreliert werden. Das wahrgenommene Verständnis der Patienten für Ihre Erkrankung war durchweg negativ korreliert mit zunehmender Schwere klinischer Parameter (Beteiligungsanzahl, klinischer Schweregrad). Die wahrgenommenen Auswirkungen der Erkrankungen auf das Leben der Patienten korreliert ebenfalls

gut mit zahlreichen klinischen Parametern (Therapieintensität, Beteiligungsanzahl, klinischer Schweregrad), zusätzlich waren diese bei älteren Patienten größer. In den von den Patienten aufgeführten Ursachen ihrer Kollagenose Erkrankungen fanden wir Erklärungen, die sich nicht mit dem biosozialen Model der Erkrankung decken, was auch durch vorangegangene Studien bestätigt wird [249].

Zusammenfassend sind sowohl die beobachteten klinischen Schweregrade, als auch die erfasste subjektive Krankheitswahrnehmung der Patienten, besser durch Drittvariablen erklärt, als durch das Geschlecht.

5. Literaturverzeichnis

1. Gaubitz, M., *Epidemiology of connective tissue disorders*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45 Suppl 3**: p. 3-4.
2. Iaccarino, L., et al., *Overlap connective tissue disease syndromes*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(3): p. 363-373.
3. Moutsopoulos, H. and N. Talal, *Connective tissue diseases: One disease or many?* Lupus 1994, 1994. **3**: p. 5-10.
4. Sherif Z. Yacoub Wasef, M., *Gender Differences in Systemic Lupus Erythematosus*. Gender Medicine, 2004. **1, No.1**: p. 12-17.
5. Mayes, M.D., et al., *Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(8): p. 2246-55.
6. Domsic, R.T., et al., *Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 104-9.
7. Lerang, K., et al., *Mortality and years of potential life loss in systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study*. Lupus, 2014. **23**(14): p. 1546-1552.
8. Munoz-Grajales, C., L.A. Gonzalez, and G.S. Alarcon, *Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients* Lupus, 2016. **25**: p. 1217-1223.
9. Brinks, R., et al., *Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030*. Lupus, 2014. **23**: p. 1407-1411.
10. Aggarwal, R., et al., *Male-only systemic lupus*. J Rheumatol, 2010. **37**(7): p. 1480-7.
11. Graham, R.R., et al., *Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE*. Eur J Hum Genet, 2007. **15**(8): p. 823-30.
12. Khan, D., R. Dai, and S. Ansar Ahmed, *Sex differences and estrogen regulation of miRNAs in lupus, a prototypical autoimmune disease*. Cell Immunol, 2015. **294**(2): p. 70-9.
13. Rider, V. and N.I. Abdou, *Gender differences in autoimmunity: molecular basis for estrogen effects in systemic lupus erythematosus*. International Immunopharmacology, 2001. **1**: p. 1009–1024.
14. Kammer, G.M., *High prevalence of T cell type I protein kinase A deficiency in systemic lupus erythematosus*. Arthritis and Rheumatism, 1999. **42**(7): p. 1458-1465.
15. Vassilopoulos, D., B. Kovacs, and G. Tsokos, *TCR α CD3 complex-mediate signal transduction pathway in T cells and T cell lines from patients with systemic lupus erythematosus*. Journal of Immunology 1995. **155**: p. 2269-2281.

16. Lahita, R., et al., *Increased 16 alpha-hydroxylation of estradiol in SLE*. . Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1981. **53**(1): p. 174-178.
17. Arnalich, F., et al., *Inadequate production of progesterone in women with systemic lupus erythematosus*. British Journal of Rheumatology, 1992. **31**: p. 247-251.
18. Squatrito, D., et al., *Pathogenesis and potential therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: from bench to bedside*. Auto Immun Highlights, 2014. **5**(2): p. 33-45.
19. Chu, V.T., et al., *Systemic activation of the immune system induces aberrant BAFF and APRIL expression in B cells in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(7): p. 2083-93.
20. Pistiner, M., et al., *Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients*. Semin Arthritis Rheum., 1991. **21**: p. 55-64.
21. Nightingale, A.L., et al., *Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink*. Lupus Sci Med, 2017. **4**(1): p. e000172.
22. Knockaert, D.C., *Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases*. Eur Heart J, 2007. **28**(15): p. 1797-804.
23. Cojocaru, M., *Pulmonary Manifestations of Systemic Autoimmune Diseases*. Mædica A Journal of Clinical Medicine, 2011. **Volume 6 No.3**: p. 224-229.
24. Camilleri, F. and C. Mallia, *Male SLE patients in Malta*. Adv Exp Med Biol., 1999. **455**: p. 173-179.
25. Molina, J., et al., *Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients*. Medicine, 1996. **75**(3): p. 124-130.
26. Prete, P., et al., *Systemic lupus erythematosus in men: a retrospective analysis in a Veterans Administration healthcare system population*. Journal of Clinical Rheumatology, 2001. **7**(3): p. 142-150.
27. Murphy, G. and D. Isenberg, *Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(12): p. 2108-15.
28. Zhu, T.Y., et al., *Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestation incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(5): p. 564-8.
29. Brey, R., et al., *Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions*. Neurology, 2002. **58**: p. 1214-1220.
30. Hanly, J.G., et al., *Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(1): p. 265-73.

31. Feng, J.B., et al., *Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases*. *Rheumatol Int*, 2010. **30**(8): p. 1017-23.
32. de Carvalho, J.F., et al., *Male gender results in more severe lupus nephritis*. *Rheumatol Int*, 2010. **30**(10): p. 1311-5.
33. Stein, C., et al., *Increased prevalence of renal disease in systemic lupus erythematosus families with affected male relatives*. *Arthritis Rheum.*, 2002. **46**(2): p. 428-435.
34. Austin, H.r., L. Muenz, and K. Joyce, *Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data*. *Am J Med*, 1983. **75**(3): p. 382-391.
35. Alonso, M.D., et al., *Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain*. *Rheumatol Int*, 2014. **34**(1): p. 11-24.
36. Mok, C., et al., *Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(1): p. 1003-1010.
37. Yee, C., et al., *Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology*, 2003. **42**(2): p. 276-279.
38. Gladman, D., et al., *The Development and Initial Validation of the systemic Lupus international Collaborating clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus*. *American College of Rheumatology*, 1996. **39, 3**: p. 363-370.
39. Petri, M., et al., *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(8): p. 2677-86.
40. Cozzani, E., et al., *Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects*. *Autoimmune Dis*, 2014. **2014**: p. 1-13.
41. Biesen, R., G.R. Burmester, and F. Hiepe, *Positiver Rheumafaktor oder positiver ANA als Zufallsbefund*. *Der Internist*, 2014. **55**(10): p. 1157-1164.
42. Haugbro, K., *Anti-dsDNA antibodies and disease classification in antinuclear antibody positive patients: the role of analytical diversity*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004. **63**(4): p. 386-394.
43. Mohan, C. and S. Assassi, *Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity?* *BMJ*, 2015. **351**: p. 1-13.
44. Alba, P., et al., *Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis*. *Ann Rheum Dis* 2003. **62**: p. 556-560.

45. Davis, P., J. Percy, and A. Russell, *Correlation between levels of DNA antibodies and clinical disease activity in SLE*. *Ann Rheum Dis* 1977. **36**: p. 157-159.
46. Alexander, E., et al., *Anti-Ro/SS-A antibodies in the pathophysiology of congenital heartblock in neonatal lupus syndrome, an experimental model: In vitro electrophysiologic and immunocytochemical studies*. *Arthritis and Rheumatism*, 1992. **35**: p. 176-186.
47. Malik, S., et al., *Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients*. *Lupus*, 2007. **16**: p. 863-866.
48. Weiner, S.M., et al., *Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Part 2: diagnostic and therapy*. *Med Klin (Munich)*, 2003. **98**(2): p. 79-90.
49. Aringer, M., et al., *2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis Rheumatol*, 2019. **71**(9): p. 1400-1412.
50. Dimachkie, M.M. and R.J. Barohn, *Idiopathic inflammatory myopathies*. *Semin Neurol*, 2012. **32**(3): p. 227-36.
51. Briani, C., et al., *Update on idiopathic inflammatory myopathies*. *Autoimmunity*, 2006. **39**(3): p. 161-70.
52. Koler, R.A. and A. Montemarano, *Dermatomyositis*. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN*, 2001. **64**(9): p. 1565-1572.
53. Dalakas, M.C. and R. Hohlfeld, *Polymyositis and dermatomyositis*. *The Lancet*, 2003. **362**(9388): p. 971-982.
54. Neto, N. and C. Goldenstein-Schainberg, *Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment*. *Bras J Rheumatol*, 2010. **50**(3): p. 299-312.
55. Limaye, V., et al., *Infections and vaccinations as possible triggers of inflammatory myopathies*. *Muscle Nerve*, 2017. **56**(5): p. 987-989.
56. Bohan, A. and J.B. Peter, *Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)*. *N Engl J Med*, 1975. **292**(8): p. 403-7.
57. Amato, A. and R. Barohn, *Idiopathic inflammatory myopathies*. *Neurol Clin.*, 1997. **15**(3): p. 615-648.
58. Urbano-Mairquez, A., J. Casademont, and J.M. Grau, *Polymyositis/dermatomyositis: the current position*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1991. **50**: p. 191-195.
59. Malik, A., et al., *Idiopathic Inflammatory Myopathies: Clinical Approach and Management*. *Front Neurol*, 2016. **7**: p. 64.
60. Askari, A.D. and T.L. Huettner, *Cardiac Abnormalities in Patients with Polymyositis/Dermatomyositis*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1982. **12**(2): p. 208-219.

61. Aguila, L.A., et al., *Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2014. **33**(8): p. 1093-8.
62. Maoz, C.R., et al., *High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis*. Semin Arthritis Rheum., 1998. **27**(5): p. 319-324.
63. Sigurgeirsson, B., et al., *Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study*. N Engl J Med., 1992. **326**(6): p. 363-367.
64. Lakhanpal, S., et al., *Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist?* Mayo Clin Proc., 1986. **61**(8): p. 645-653.
65. Drake, L.A., et al., *Guidelines of care for dermatomyositis*. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(5 pt 1): p. 824-829.
66. Whitmore, S.E., N.B. Rosenshein, and T.T. Provost, *Ovarian cancer in patients with dermatomyositis*. Medicine, 1994. **73**(3): p. 153-160.
67. Hill, C.L., et al., *Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study*. The Lancet, 2001. **357**(9250): p. 96-100.
68. Hochberg, M.C., D. Feldman, and M.B. Stevens, *Adult onset polymyositis/dermatomyositis*. Semin. Arthritis Rheum., 1986. **15**(3): p. 168-178.
69. Marie, I., E. Hachulla, and P.Y. Hatron, *Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis*. . The Journal of Rheumatology, 2001. **28**(10): p. 2230-2237.
70. Marie, I., P.Y. Hatron, and H. Levesque, *Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults*. Medicine (Baltimore), 1999. **78**(3): p. 139-147.
71. Yamasaki, Y., et al., *Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan*. J Rheumatol, 2011. **38**(8): p. 1636-43.
72. Benveniste, O., et al., *Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(7): p. 1961-71.
73. Limaye, V., et al., *Mortality and its predominant causes in a large cohort of patients with biopsy-determined inflammatory myositis*. Intern Med J, 2012. **42**(2): p. 191-8.
74. Airio, A., H. Kautiainen, and M. Hakala, *Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(2): p. 234-239.

75. Targoff, I., *Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies*. *Curr Opin Rheumatol* 2000. **12**: p. 475-481.
76. Lega, J.C., et al., *The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome*. *Autoimmun Rev*, 2014. **13**(9): p. 883-91.
77. Satoh, M., et al., *A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy*. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2015. **1**: p. 1-19.
78. Tamby, M.C., et al., *New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis*. *Autoimmunity Reviews*, 2003. **2**(3): p. 152-157.
79. Medsger, T.A. and A. Masi, *Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma)*. *Ann Intern Med* 1971 May **1**(5): p. 714-721.
80. Tamaki, T., S. Mori, and K. Takehara, *Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo*. *Arch Dermatol Res*, 1991. **283**: p. 366-371.
81. LeRoy, E. and T. Medsger, *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. *The Journal of Rheumatology*, 2001. **28**(7): p. 1573-1576.
82. Fritzler, M.J., K. T.D., and E. Garbutt, *The CREST Syndrome: A Distinct Serologic Entity with Anticentromere Antibodies*. *The American Journal of Medicine*, 1980. **69**: p. 520-526.
83. Balbir-Gurman, A. and Y. Braun-Moscovici, *Scleroderma Overlap Syndrome*. *IMAJ*, 2011. **13**: p. 14-20.
84. Cannarile, F., et al., *Cardiovascular disease in systemic sclerosis*. *Ann Transl Med*, 2015. **3**(1): p. 1-11.
85. Krieg, T. and K. Takehara, *Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. **48 Suppl 3**: p. 14-18.
86. Nguyen, C., et al., *Association of gender with clinical expression, quality of life, disability, and depression and anxiety in patients with systemic sclerosis*. *PLoS One*, 2011. **6**(3): p. 1-7.
87. Hong, B.Y., et al., *Factors associated with development of gastrointestinal problems in patients with scleroderma: a systematic review*. *Syst Rev*, 2015. **4**(1): p. 188.
88. Shreiner, A.B., et al., *Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis*. *J Scleroderma Relat Disord*, 2016. **1**(3): p. 247-256.
89. Wipff, J., et al., *Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(9): p. 2882-8.
90. Tian, X.P. and X. Zhang, *Gastrointestinal complications of systemic sclerosis*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(41): p. 7062-8.
91. Lorand, V., L. Czirjak, and T. Minier, *Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis*. *Presse Med*, 2014. **43**(10 Pt 2): p. e315-28.

92. Tyndall, A.J., et al., *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(10): p. 1809-15.
93. Shanmugam, V.K. and V.D. Steen, *Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy*. *Int J Rheumatol*, 2010. **2010**.
94. Bose, N., A. Chiesa-Vottero, and S. Chatterjee, *Scleroderma renal crisis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2015. **44**(6): p. 687-94.
95. Al-Dhaher, F.F., J.E. Pope, and J.M. Ouimet, *Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada*. *Semin Arthritis Rheum*, 2010. **39**(4): p. 269-77.
96. Hughes, M., et al., *Gender-related differences in systemic sclerosis*. *Autoimmun Rev*, 2020. **19**(4): p. 102494.
97. Khanna, D., et al., *Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis*. *J Scleroderma Relat Disord*, 2017. **2**(1): p. 11-18.
98. Persa, O.D., P. Moinzadeh, and N. Hunzelmann, *Systemic sclerosis. Current classification and diagnosis of organ involvement*. *Hautarzt*, 2015. **66**(8): p. 599-603.
99. van den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(11): p. 2737-47.
100. Freire, M., et al., *Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review*. *Clin Exp Rheumatol*, 2017. **35**(4): p. 89-97.
101. Hussein, H., et al., *The effect of male sex on survival in systemic sclerosis*. *J Rheumatol*, 2014. **41**(11): p. 2193-200.
102. Johnson, S.R., *New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification*. *Curr Rheumatol Rep*, 2015. **17**(5): p. 32.
103. Elhai, M., et al., *Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(6): p. 1017-26.
104. Salazar, G.A., et al., *Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2015. **44**(6): p. 680-6.
105. Saketkoo, L.A., J.H. Magnus, and M.K. Doyle, *The primary care physician in the early diagnosis of systemic sclerosis: the cornerstone of recognition and hope*. *Am J Med Sci*, 2014. **347**(1): p. 54-63.
106. Assassi, S., et al., *Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(10): p. 1403-11.

107. Steen, V., D. Powell, and T.J. Medsger, *Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum.* , 1988. **31**: p. 196-203.
108. Gonzalez, R., et al., *Autoantibody profile in progressive systemic sclerosis as markers for esophageal involvement.* . *J Clin Gastroenterol* 2001. **32**: p. 123-127.
109. Carsons, S., *A Review and Update of Sjögren's Syndrome: Manifestations, Diagnosis, and Treatment*. *The American Journal of Managed Care*, 2001. **Vol. 7, No. 14, Sep.2001**: p. 433-443.
110. Diaz-Lopez, C., et al., *Are There Clinical or Serological Differences Between Male and Female Patients with Primary Sjögren's Syndrome?* *The Journal of Rheumatology*, 2004. **31**: p. 1352-1355.
111. Skopouli, F.N., et al., *Clinical evolution and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome.* . *Semin Arthritis Rheum*, 2000. **29(5)**: p. 296–304.
112. Horvath, I.F., P. Szodoray, and M. Zeher, *Primary Sjogren's syndrome in men: clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients*. *Clin Rheumatol*, 2008. **27(12)**: p. 1479-83.
113. Drosos, A.A., A.P. Andeonopoulos, and J.S. Costopoulos, *Prevalence of primary Sjogren's syndrome in an elderly population*. *Br J Rheumatol*, 1988. **27**: p. 123–127.
114. Qin, B., et al., *Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74(11)**: p. 1983-1989.
115. Westhoff, G. and A. Zink, *Epidemiology of primary Sjorgren's syndrome*. *Z Rheumatol*, 2010. **69(1)**: p. 41-49.
116. Zhao, Y., et al., *Primary Sjogren syndrome in Han Chinese: clinical and immunological characteristics of 483 patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94(16)**: p. 1-8.
117. Perez, B., et al., *Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome*. *Am J Med*, 1995. **99**: p. 480-484.
118. Golding, P.L., et al., *„Sicca complex" in liver disease.* . *BMJ*, 1970. **4**: p. 340-342.
119. Vij, R. and M.E. Streck, *Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease*. *Chest*, 2013. **143(3)**: p. 814-24.
120. Tsianos, E.B., C.D. Chiras, and A.A. Drosos, *Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjogren's syndrome*. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1985. **44**: p. 610-613.
121. Talal, N., E. Zisman, and P. Schur, *Renal tubular acidosis, glomerulonephritis, and immunologic factors in Sjögren's syndrome*. *Arthritis Rheum*, 1968. **11(6)**: p. 774-786.

122. Smedby, K.E., E. Baecklund, and J. Askling, *Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. **15**(11): p. 2069-77.
123. Ramirez Sepulveda, J.I., et al., *Long-term follow-up in primary Sjogren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients*. *Biol Sex Differ*, 2017. **8**(1): p. 1-9.
124. Waterman, S.A., T.P. Gordon, and M. Rischmueller, *Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(7): p. 1647-1654.
125. Andonopoulos, A., et al., *Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjogren's syndrome*. *J Rheumatol*, 1998. **25**(12): p. 2385-2388.
126. Hamaguchi, Y., *Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis*. *J Dermatol*, 2010. **37**(1): p. 42-53.
127. De Sousa Gomes, P., et al., *Diagnostic Approaches to Sjogren's syndrome: a Literature Review and Own Clinical Experience*. *J Oral Maxillofac Res*, 2012. **3**(1): p. 1-13.
128. Theander, E., R. Manthorpe, and L.T. Jacobsson, *Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(4): p. 1262-9.
129. Comec, D., et al., *Level of agreement between 2002 American– European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies*. *Arthritis Research & Therapy*, 2014. **16**: p. 1-7.
130. Huo, A.P., K.C. Lin, and C.T. Chou, *Predictive and prognostic value of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome*. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2010. **12**: p. 39-47.
131. Sharp, G., et al., *Mixed Connective Tissue Disease-An Apparently Distinct Rheumatic Disease Syndrome Associated with a Specific Antibody to an Extractable Nuclear Antigen (ENA)*. *The American Journal of Medicine*, 1972. **52**(1): p. 140-159.
132. Tani, C., et al., *The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease*. *Journal of Autoimmunity*, 2014. **48-49** p. 46-49.
133. Gunnarsson, R., et al., *The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(6): p. 1047-51.
134. Hajas, A., et al., *Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease*. *J Rheumatol*, 2013. **40**(7): p. 1134-1142.
135. Pakozdi, A., et al., *Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes*. *J Rheumatol*, 2011. **38**(11): p. 2406-9.

136. Moinzadeh, P., et al., *Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis*. *Ann Rheum Dis*, 2015. **74**(4): p. 730-7.
137. Cervera, R., M. Khamashta, and G. Hughes, 'Overlap' syndromes. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990. **49**: p. 947-948.
138. Lockshin, M.D., A.B. Levine, and D. Erkan, *Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease*. *Lupus Sci Med*, 2015. **2**(1): p. 1-6.
139. Mosca, M., et al., *Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases*. *Autoimmun Rev*, 2011. **10**(5): p. 256-8.
140. Ortega-Hernandez, O.D. and Y. Shoenfeld, *Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment*. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2012. **26**: p. 61-72.
141. Tanaka, Y., et al., *2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases*. *Mod Rheumatol*, 2021. **31**(1): p. 29-33.
142. Burdt, M.A., et al., *Long-Term Outcome in Mixed Connective Tissue Disease -Longitudinal Clinical and Serologic Findings-*. *Arthritis and Rheumatism*, 1999. **42**: p. 899-909.
143. Willems, L.M., et al., *Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review*. *American College of Rheumatology*, 2015. **Vol. 67, No. 10**: p. 1426-1439.
144. Sawitzke, A.D. and G.W. Cannon, *Medication Toxicity in the Connective Tissue Diseases*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999. **20**(2): p. 121-130.
145. Ramaswamy, S., S. Jain, and V. Ravindran, *Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic diseases*. *World J Transplant*, 2016. **6**(1): p. 199-205.
146. Kroese, F.G.M., D. Baeten, and T.W.J. Huizinga, *Autoimmunity: Break-through in the diagnosis and treatment of immune-mediated inflammatory diseases*. *Immunology Letters*, 2014. **162**: p. 150-162.
147. Ramos-Casals, M. and P. Brito-Zeron, *Emerging biological therapies in primary Sjogren's syndrome*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(9): p. 1389-96.
148. Rodriguez Huerta, M.D., et al., *Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review*. *Semin Arthritis Rheum*, 2016. **45**(4): p. 463-70.
149. Young, A. and D. Khanna, *Systemic sclerosis: a systematic review on therapeutic management from 2011 to 2014*. *Current Opinion*, 2015. **27**(3): p. 241-248.

150. Ponticelli, C. and G. Moroni, *Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE)*. Expert Opin Drug Saf, 2017. **16**(3): p. 411-419.
151. Reddy, B.Y. and B.M. Hantash, *Cutaneous Connective Tissue Diseases: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. Open Dermatol J, 2009. **3**(1): p. 22-31.
152. Schneider, M., [*EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus*]. Z Rheumatol, 2009. **68**(7): p. 578, 580-3.
153. Bakshi, J., M. Ismajli, and A. Rahman, *New therapeutic avenues in SLE*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2015. **29**: p. 794-809.
154. Furie, R., et al., *A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(12): p. 3918-30.
155. Navarra, S.V., et al., *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet, 2011. **377**(9767): p. 721-731.
156. van Vollenhoven, R.F., et al., *Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(8): p. 1343-9.
157. Marie, I. and L. Mouthon, *Therapy of polymyositis and dermatomyositis*. Autoimmun Rev, 2011. **11**(1): p. 6-13.
158. Castro, C. and M. Gourley, *Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management*. Ther Adv Musculoskel Dis, 2012. **4**(2): p. 111-120.
159. Dalakas, M.C., *Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects*. Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(3): p. 129-37.
160. Patwa, H.S., et al., *Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2012. **78**(13): p. 1009–1015.
161. Tony, H.P., et al., *Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID)*. Arthritis Research & Therapy 2011. **13**: p. 1-14.
162. Kowal-Bielecka, O., et al., *Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(8): p. 1327-1339.
163. Postlethwaite, A.E., et al., *Pharmacotherapy of systemic sclerosis*. Expert Opin Pharmacother, 2010. **11**(5): p. 789-806.
164. van Rhijn-Brouwer, F.C., et al., *Cellular Therapies in Systemic Sclerosis: Recent Progress*. Curr Rheumatol Rep, 2016. **18**(2): p. 12.
165. Henes, J.C., S. Wirths, and I. Kotter, *Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis*. Z Rheumatol, 2016. **75**(8): p. 762-769.

166. Henes, J.C., *Autologous stem cell transplantation with a myeloablative regimen for treatment of severe systemic sclerosis*. Z Rheumatol, 2018. **77**(4): p. 343-344.
167. Burt, R.K., et al., *Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial*. The Lancet, 2011. **378**(9790): p. 498-506.
168. Ramos-Casals, M., et al., *EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies*. Ann Rheum Dis, 2020. **79**(1): p. 3-18.
169. Vitali, C., G. Palombi, and P. Cataleta, *Treating Sjögren's syndrome: insights for the clinician*. Ther Adv Musculoskel Dis, 2010. **2**(3): p. 155-166.
170. Minkin, W. and N. Rabhan, *Mixed Connective Tissue Disease*. Arch Dermatol., 1976. **112**(11): p. 1535-1538.
171. Bennett, R.M. and D. O'Connell, J. , *The arthritis of mixed connective tissue disease*. . Annals of the Rheumatic Diseases, 1987. **37**: p. 397-403.
172. Kowal-Bielecka, O. and O. Distler, *Use of methotrexate in patients with scleroderma and mixed connective tissue disease*. Clinical Research in Rheumatology, 2010. **28**: p. 160-163.
173. Nimelstein, S.H., et al., *Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients*. Medicine (Baltimore) 1980. **59**: p. 239-248.
174. Lundberg, I.E., *Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease*. . Lupus, 2005. **14**: p. 708-712.
175. Marshall, J.B., et al., *Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease*. . Gastroenterology, 1990. **98**: p. 1238-1238.
176. Fernandes Moca Trevisani, V., et al., *Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(2): p. CD002265.
177. Tan, T.C., et al., *Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population*. J Rheumatol, 2012. **39**(4): p. 759-69.
178. Rider, L.G., et al., *Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(11): p. 3425-35.
179. Nuno-Nuno, L., et al., *Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain*. Rheumatol Int, 2017. **37**(11): p. 1853-1861.

180. Peters-Golden, M., R.A. Wise, and P. Schneider, *Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis*. *Medicine (Baltimore)*, 1984. **63**(4): p. 221–231.
181. Wynn, J., et al., *Prediction of survival in progressive systemic sclerosis by multivariate analysis of clinical features*. *Am Heart J*, 1985. **110**(1 Pt 1): p. 123–127.
182. Simeon, C.P., A. Castro-Guardiola, and V. Fonollosa, *Systemic Sclerosis in Men: Clinical and Immunological Differences*. *British Journal of Rheumatology*, 1996. **35**(9): p. 910-911.
183. Joven, B., R. Almodovar, and P.E. Carreira, *Gender differences in systemic sclerosis clinical expression and survival*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**([Abstract]): p. 395.
184. Papageorgiou, A., M. Voulgarelis, and A.G. Tzioufas, *Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjögren syndrome*. *Autoimmunity Reviews*, 2015. **14**: p. 641-649.
185. Mostafa, S., V. Seamon, and A.M. Azzarolo, *Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjogren's syndrome: a new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease*. *Exp Eye Res*, 2012. **96**(1): p. 88-97.
186. Broadbent, E., et al., *The brief illness perception questionnaire*. *J Psychosom Res*, 2006. **60**(6): p. 631-7.
187. Schmalen, T., *Morbus Behcet und sexuelle Dysfunktion-gibt es Unterschiede bezüglich der Herkunft von Patienten?: die BESD-Studie*. Doctoral dissertation, Eberhard Karls Universität Tübingen, 2018: p. 87.
188. Valentini, G., et al., *Conclusion and identification of the core set of variables to be used in clinical investigations*. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003. **21**: p. S47-S48.
189. Zhang, N., et al., *Illness perceptions among cancer survivors*. *Support Care Cancer*, 2016. **24**(3): p. 1295-304.
190. Krauskopf, K., et al., *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Illness and Medication Beliefs are Associated with Medication Adherence*. *COPD*, 2015. **12**(2): p. 151-64.
191. Daleboudt, G.M.N.B., E., S.P. Berger, and A. Kaptein, *Illness perceptions in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis*. *Lupus*, 2011. **20**(3): p. pp. 290 - 298.
192. Cordingley, L., et al., *Impact of Psychological Factors on Subjective Disease Activity Assessments in Patients With Severe Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Care & Research*, 2014. **66**(6): p. 861–868.
193. Leventhal, H., D. Meyer, and D. Nerenz, *The Common Sense Representation of Illness Danger*, in: S. Rachman (Ed.). *Medical Psychology*, Pergamon Press, New York 1980. **Volume 2**: p. 7-30.

194. Leventhal, H., I. Brissette, and E.A. Leventhal, *The common-sense model of self-regulation of health & illness*. In L.D. Cameron & H. Leventhal (eds). *The self-regulation of health & illness behaviour*, 2003. **Routledge Taylor & Francis Group (London)**: p. 42-60.
195. Leventhal, H. and L. Cameron, *Behavioral theories and the problem of compliance*. *Patient Educ. Couns.*, 1987. **10**(2): p. 117-138.
196. Arat, S., et al., *Patients' Perceptions of their Rheumatic Condition: Why Does it Matter and How Can Healthcare Professionals Influence or Deal with these Perceptions?* *Musculoskeletal Care*, 2016. **14**(3): p. 174-9.
197. Sivertsen, B. *The Illness Perception Questionnaire Website*. [cited 2015 19.Mai]; <https://ipq.h.uib.no/index.html>].
198. Gray, S.E. and D.R. Rutter, *Illness representations in young people with Chronic Fatigue Syndrome*. *Psychology & Health*, 2007. **22**(2): p. 159-174.
199. Weir, R., et al., *Gender differences in psychosocial adjustment to chronic pain and expenditures for health care services used*. *Clin J Pain*, 1996. **12**(4): p. 277-290.
200. Lohr, K.N., et al., *Evaluating Quality-of-Life and Health Status Instruments: Development of Scientific Review Criteria*. *Clinical Therapeutics*, 1996. **19**(5): p. 979-992.
201. Terwee, C.B., et al., *Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires*. *J Clin Epidemiol*, 2007. **60**(1): p. 34-42.
202. Cortina, J.M., *What is Coefficient Alpha? An Examination of Theory and Applications*. *Journal of Applied Psychology* 1993. **78**: p. 98-104.
203. van Leeuwen, N.M., et al., *Illness perceptions, risk perceptions and worries in patients with early systemic sclerosis: A focus group study*. *Musculoskeletal Care*, 2020. **18**(2): p. 177-186.
204. Richards, H.L., et al., *Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition*. *Arthritis Rheum*, 2003. **49**(5): p. 689-96.
205. Faezi, S.T., et al., *Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients* *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2014. **17**: p. 394-399.
206. Hissaria, P., et al., *Survival in scleroderma: results from the population-based South Australian Register*. *Intern Med J*, 2011. **41**(5): p. 381-90.
207. Joven, B.E., et al., *Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital*. *Semin Arthritis Rheum*, 2010. **39**(4): p. 285-93.
208. Elhai, M., et al., *Systemic sclerosis: Recent insights*. *Joint Bone Spine*, 2015. **82**(3): p. 148-53.
209. Sultan, e.a., *A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology*, 1999. **38**: p. 917-932.

210. Almeida, I., et al., *Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart*. *Autoimmun Rev*, 2011. **10**(11): p. 693-701.
211. Hassoun, P.M., *Lung involvement in systemic sclerosis*. *Presse Med*, 2011. **40**(1): p. e25-e39.
212. Walker, K.M., et al., *Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts*. *Semin Arthritis Rheum*, 2012. **42**(1): p. 42-55.
213. Polansky, J.K., U. Syrbe, and A. Hamann, *[Epigenetic analyses - new therapeutic approaches for rheumatic diseases?]*. *Z Rheumatol*, 2013. **72**(8): p. 804-8.
214. Boodhoo, K.D., S. Liu, and X. Zuo, *Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(29): p. e4272.
215. Petri, M., *Sex hormones and systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2008. **17**: p. 412-415.
216. Al-Smadi, A.M., et al., *Illness perception in patients with coronary artery disease: A systematic review*. *Int J Nurs Pract*, 2016. **22**(6): p. 633-648.
217. Hwang, J., et al., *Clinical characteristics of male and female Korean patients with systemic lupus erythematosus: a comparative study*. *Korean J Intern Med*, 2015. **30**(2): p. 242-9.
218. Andrade, R.M., et al., *Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(2): p. 622-30.
219. Miller, M.H., et al., *Systemic Lupus Erythematosus in Males*. *Medicine* 1983. **62**(5): p. 327-334.
220. Sthoeger, Z.M., D. Geltner, and A. Rider, *SLE in 49 Israeli men. Retrospective study*. *Clin Exp Rheumatol* 1987. **5**(3): p. 233-240.
221. Chang, D.M., et al., *The Clinical features and prognosis of male lupus in Taiwan*. *Lupus*, 1998. **7**: p. 462-468.
222. Pande, e.a., *SLE in Indian Men: Analysis of the Clinical and Laboratory Features with a Review of the Literature*. *Lupus*, 1994. **3**: p. 181-186.
223. Dey, D., et al., *Clinical characteristics of males with systemic lupus erythematosus (SLE) in an inception cohort of patients in Ghana*. *Ghana Med J*, 2019. **53**(1): p. 2-7.
224. Hunzelmann, N., et al., *The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement*. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47**(8): p. 1185-92.
225. Meyer, O.C., et al., *Antinuclear antibody (ANA) profiles and organ system involvements in 127 French and 247 US adult systemic sclerosis (SSc) patients*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**: p. S632 (abstract 1684).

226. Meyer, O., *Prognostic markers for systemic sclerosis*. Joint Bone Spine, 2006. **73**(5): p. 490-4.
227. Carreira, P.E., et al., *Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2018. **36**(4): p. 68-75.
228. Ferri, C., et al., *Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic Sclerosis. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1,012 Italian patients*. Medicine 2002. **81**: p. 139–153.
229. Elhai, M., et al., *A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 163-9.
230. Ioannidis, J.P., et al., *Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data*. Am J Med, 2005. **118**(1): p. 2-10.
231. Kung, M., et al., *Immunosuppressant Nonadherence in Heart, Liver, and Lung Transplant Patients*. Transplantation Journal, 2012. **93**(9): p. 958-963.
232. Broadbent, E., L. Donkin, and J.C. Stroh, *Illness and treatment perceptions are associated with adherence to medications, diet, and exercise in diabetic patients*. Diabetes Care, 2011. **34**(2): p. 338-40.
233. Sumathipala, A., et al., *Understanding the explanatory model of the patient on their medically unexplained symptoms and its implication on treatment development research: a Sri Lanka Study*. BMC Psychiatry, 2008. **8**: p. 54.
234. van Os, S., et al., *Illness perception account for variation in positive outlook as well as psychological distress in Rheumatoid Arthritis*. Psychology, Health & Medicine 2014. **17**(4): p. 427-439.
235. Weinman, J., et al., *The illness perception questionnaire: A new method for assessing the cognitive representation of illness*. Psychology & Health, 1996. **11**(3): p. 431-445.
236. Broadbent, E., *Illness Perceptions and Health: Innovations and Clinical Applications*. Social and Personality Psychology Compass, 2010. **4**: p. 256-266.
237. Steca, P., et al., *Relationship of Illness Severity with Health and Life Satisfaction in Patients with Cardiovascular Disease: The Mediating Role of Self-efficacy Beliefs and Illness Perceptions*. Journal of Happiness Studies, 2012. **14**(5): p. 1585-1599.
238. Wigington, K., *Illness perceptions: mapping the experience of lupus*. Health Education & Behavior 1999. **26**: p. 443-453.
239. Goodman, D., et al., *Illness representations of systemic lupus erythematosus*. Qual Health Res, 2005. **15**(5): p. 606-19.

240. Daleboutd, G.M., et al., *Intentional and unintentional treatment nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(3): p. 342-50.
241. Daleboutd, G.M., et al., *The impact of illness perceptions on sexual functioning in patients with systemic lupus erythematosus*. J Psychosom Res, 2013. **74**(3): p. 260-4.
242. Kotsis, K., et al., *Illness perceptions and psychological distress associated with physical health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome compared to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int, 2014. **34**(12): p. 1671-81.
243. Nowicka-Sauer, K., et al., *Illness perception in Polish patients with chronic diseases: Psychometric properties of the Brief Illness Perception Questionnaire*. Journal of Health Psychology, 2016. **21**(8): p. 1739-1749.
244. van Oort, L., C. Schröder, and D.P. French, *What do people think about when they answer the Brief Illness Perception Questionnaire? A 'think-aloud' study*. British Journal of Health Psychology, 2011. **16**(2): p. 231-245.
245. Rosenthal, R., *Interpersonal Expectancy Effects: A 30-Year Perspective*. Current Directions in Psychological Science, 1994. **3**: p. 176-179.
246. Boonsatean, W., et al., *The Influences of Income and Education on the Illness Perception and Self-Management of Thai Adults with Type 2 Diabetes*. J Diabetes Metab Disord, 2016. **3**(2): p. 1-8.
247. Albrecht, J., et al., *The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus*. J Invest Dermatol, 2005. **125**(5): p. 889-94.
248. Chen, P., et al., *Illness perception in association with psychological functioning in patients with discoid lupus erythematosus*. British Journal of Dermatology, 2015. **173**(3): p. 824-826.
249. Taieb, O., et al., *Patients' beliefs about the causes of systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(3): p. 592-9.
250. Trovato, G.M., et al., *Gender, lifestyles, illness perception and stress in stable atrial fibrillation*. Clin Ter, 2012. **163**(4): p. 281-286.
251. Leysen, M., et al., *Clinimetric properties of illness perception questionnaire revised (IPQ-R) and brief illness perception questionnaire (Brief IPQ) in patients with musculoskeletal disorders: A systematic review*. Man Ther, 2015. **20**(1): p. 10-7.
252. Hallegraeff, J.M., et al., *Measurement of acute nonspecific low back pain perception in primary care physical therapy: reliability and validity of the brief illness perception questionnaire*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2013. **14**(53): p. 1-7.
253. Sherif, Z., *Gender Differences in Systemic Lupus Erythematosus*. Gender Medicine, 2004. **Vol.1** (1): p. 13-17.

254. Knoop, H., K. van Kessel, and R. Moss-Morris, *Which cognitions and behaviours mediate the positive effect of cognitive behavioural therapy on fatigue in patients with multiple sclerosis?* Psychol Med, 2012. **42**(1): p. 205-13.
255. Shiboski, S.C., et al., *American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort.* Arthritis Care & Research, 2012. **64**(4): p. 475-487.
256. Ungprasert, P., et al., *Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in asian population.* ISRN Rheumatol, 2013. **2013**: p. 1-7.

Appendix

I. Allgemeine Fragen (Basisdaten)

Geschlecht: männlich weiblich

Alter _____

1. Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung? _____
2. Aus welchem Land stammen Sie ursprünglich? _____
3. Welcher Ethnie gehören Sie an?
 Kaukasisch Orientalisch Hispanisch Asiatisch Andere
Falls „Andere“ zutrifft, bitte kurz beschreiben: _____
4. Was ist ihr höchst erreichter Bildungsabschluss?
 Ich habe die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen
 Hauptschule, Realschule oder abgeschlossene Lehre
 Allgemeine Hochschulreife/ Abitur oder Fachhochschulreife
 Abschluss einer Fachhochschule, Techniker- oder Meisterschule
 Hochschulabschluss (Magister, Diplom, Staatsexamen) oder höher
5. Rauchen Sie? Ja Nein
6. Wenn ja, wie viel Zigaretten rauchen Sie? (Ein Päckchen entspricht 20 Zigaretten)
 0 bis 10 Zigaretten pro Tag
 11 bis 20 Zigaretten pro Tag
 21 bis 40 Zigaretten pro Tag
 mehr als 40 Zigaretten pro Tag
5. Falls Sie eine Frau sind, gab es ungewollte Schwangerschaftsabbrüche?
 Nein Ja
6. Befinden Sie sich in einer festen Partnerschaft?
 verheiratet ledig verwitwet

7. Gibt es Familienmitglieder die ebenfalls an rheumatologischen Erkrankungen (Lupus, Skleodermie, Morbus Bechterew, Rheuma, usw.) erkrankt sind?

Nein Ja Falls bekannt, welche? _____

II. Fragebogen B-IPQ (VAS)

Nicht maßstabsgerecht

Fragebogen zur Krankheitswahrnehmung bei Patienten mit Kollagenose

Bitte markieren Sie bei den nachfolgenden Fragen mit Hilfe einen Strichs auf der Linie, diejenige Antwort, die am besten auf Ihr persönliches Empfinden zutrifft.

Wie stark beeinträchtigt Ihre Erkrankung Ihr Leben?	
überhaupt keine Beeinträchtigung	sehr starke Beeinträchtigung
Wie lange meinen Sie, dass Ihre Krankheit noch andauern wird?	
nur noch ganz kurz	für immer
Wie stark meinen Sie, Ihre Krankheit selbst kontrollieren zu können?	
absolut keine Kontrolle	extreme Kontrolle
Wie stark meinen Sie, dass Ihre Behandlung bei Ihrer Erkrankung helfen kann?	
überhaupt nicht	extrem hilfreich
Wie stark spüren Sie Beschwerden durch Ihre Krankheit?	
überhaupt keine Beschwerden	viele starke Beschwerden
Wie stark machen Sie sich Sorgen über Ihre Krankheit?	
überhaupt keine Sorgen	extreme Sorgen
Wie gut meinen Sie, Ihre Krankheit zu verstehen?	
überhaupt nicht	sehr klar
Wie stark sind Sie durch Ihre Krankheit gefühlsmäßig beeinträchtigt? (Sind Sie durch Ihre Krankheit zum Beispiel ärgerlich, verängstigt, aufgewühlt oder niedergeschlagen?)	
gefühlsmäßig überhaupt nicht betroffen	gefühlsmäßig extrem betroffen
<p>Bitte führen Sie nun die drei wichtigsten Gründe auf, die Ihrer Meinung nach Ihre <u>Krankheit</u> verursacht haben. Die wichtigsten Ursachen meiner Krankheit sind:</p> <p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p>	

III. Fragebogen B-IPQ

Fragebogen zur Krankheitswahrnehmung (Kurzform)

Bitte kreuzen Sie bei den nachfolgenden Fragen diejenige Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft:

Wie stark beeinträchtigt Ihre Erkrankung Ihr Leben?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
überhaupt keine Beeinträchtigung											sehr starke Beeinträchtigung
Wie lange meinen Sie, dass Ihre Krankheit noch andauern wird?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
nur noch ganz kurz											für immer
Wie stark meinen Sie, Ihre Krankheit selbst kontrollieren zu können?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
absolut keine Kontrolle											extreme Kontrolle
Wie stark meinen Sie, dass Ihre Behandlung bei Ihrer Erkrankung helfen kann?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
überhaupt nicht											extrem hilfreich
Wie stark spüren Sie Beschwerden durch Ihre Krankheit?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
überhaupt keine Beschwerden											viele starke Beschwerden
Wie stark machen Sie sich Sorgen über Ihre Krankheit?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
überhaupt keine Sorgen											extreme Sorgen
Wie gut meinen Sie, Ihre Krankheit zu verstehen?											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
überhaupt nicht											sehr klar
Wie stark sind Sie durch Ihre Krankheit gefühlsmäßig beeinträchtigt? (Sind Sie durch Ihre Krankheit zum Beispiel ärgerlich, verängstigt, aufgewühlt oder niedergeschlagen?)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
gefühlsmäßig überhaupt nicht betroffen											gefühlsmäßig extrem betroffen
Bitte führen Sie nun die drei wichtigsten Gründe auf, die Ihrer Meinung nach <u>Ihre Krankheit</u> verursacht haben.											
Die wichtigsten Ursachen meiner Krankheit sind:											
1. _____											
2. _____											
3. _____											

IV. Beschreibung 1. B-IPQ-VAS

Domäne	Fragen	Score -Range	Faktor	Minimal Score	Maximal Score
<i>IPQ-Brief</i>					
Konsequenzen	i1	0-10cm	Beeinträchtigung	0=keine Beeinträchtigung	10=starke und ständige Beeinträchtigung
Zeitverlauf (akuter oder chronischer Verlauf)*	i2	0-10cm	zeitliche Verlaufsantizipation	0=nur noch ganz kurz	10=für den Rest des Lebens
Persönliche Kontrolle *	i3	0-10cm	Kontrolle	10=überhaupt keine persönliche Beeinflussung	0=maximale persönliche Kontrolle
Behandlungskontrolle *	i4	0-10cm	Kontrolle	10=überhaupt keine persönliche Beeinflussung	0=maximale persönliche Kontrolle
Identität	i5	0-10cm	Beschwerden	0=überhaupt keine Beschwerden	10=sehr starke und viele Beschwerden
Emotionale Repräsentation	i6	0-10cm	Sorgen	0=überhaupt keine Sorgen	10=extreme Sorgen
Kohärenz *	i7	0-10cm	Verständnis	10= überhaupt kein Verständnis für die Erkrankung	0= sehr große Wahrnehmung von Verständnis für die Erkrankung
Emotionale Repräsentation	i8	0-10cm	Affektion	0=überhaupt keine Affektion	10=maximal ausgeprägte Affektion
Ursache	i9				

V. Beschreibung-2. B-IPQ-VAS

Domäne	Items	Range	Score Max
Konsequenzen	i1	0-10	10
Zeitlicher Verlauf	i2	0-10	10
Persönliche Kontrolle	i3	0-10	0
Behandlungskontrolle	i4	0-10	0
Identität	i5	0-10	10
Emotionale Repräsentation	i6, i8	0-20	20
Kohärenz	i7	0-10	0
Ursachen	i9	0-3	3

VI. Klassifikationskriterien SLE 2012 [39]

	Kriterien nach SLICC 2012
1	Akuter kutaner Lupus
2	Chronischer kutaner Lupus
3	Alopezie
4	Orale/nasale Ulzera
5	Serositis
6	Arthritis (>2 Gelenke)
7	Nierenbeteiligung (Proteinurie >500mg/d oder Zylinderurie)
8	Neurologische Beteiligung
9	Hämatologische Anämie
10	Leukozytopenie (<4.000/mm ³) oder Lymphozytopenie (<1.000/mm ³)
11	Thrombozytopenie (<100.000/mm ³)

	Kriterien nach SLICC 2012
12	Immunologische Befunde:ANA, Anti-dsDNA (94% Sensitivität, 92% Spezifität), Anti-Sm, Antiphospholipid-AK, Complementerniedrigung, Positiver Coombs

Auswertung: ≥ 4 Kriterien davon mindestens 1 Klinisches (1-11) und 1 Immunologisches (12) oder gesicherte Lupusnephritis mit Anti-dsDNA oder ANA, bzw. Lupusnephritis mit Autoantikörpern.

VII. Klassifikationskriterien Sjögren-Syndrom [255] nach ACR 2012

	Kriterien nach ACR 2012
1	Anti-SSA und oder Anti SSB oder Rheumatoid Faktor und Antinukleäre Antikörper Titer $\geq 1:320$
2	ocular staining score ≥ 3
3	Fokale lymphozytäre Sialdenitis mit Focus Score ≥ 1 Focus/4mm ² in labialer Speicheldrüsen Biopsie

≥ 2 Kriterien erfüllt SS Klassifikation

VIII. Klassifikationskriterien Polymyositis und Dermatomyositis [256] [56] nach Bohan und Peter

	Kriterien nach Bohan und Peter
1	Symmetrische Schwäche der Extremitätenmuskulatur und der vorderen Nacken Flexoren
2	Myositis typische Muskelbiopsie
3	Erhöhte skeletal Muskel spezifische Enzyme (Creatinine-Phosphokinase)
4	Myositis typisches Elektromyogramm
5*	Dermatomyositis Ausschlag, heliotrope und Gottron's papules

Definitive Polymyositis: alle aus (1)-(4) erfüllt, wahrscheinlich Polymyositis: 3 aus den Kriterien (1)-(4) erfüllt, mögliche Polymyositis: 2 aus Kriterien (1)-(4) erfüllt.

*Definitive Dermatomyositis: Item 5 und 3 weitere erfüllt, wahrscheinliche Polymyositis: Item 5 und 2 weitere erfüllt, mögliche Polymyositis: Item 5 und 1 weiteres erfüllt.

IX. Klassifikationskriterien des SSc [99] nach ACR/EULAR 2015

	Kriterien nach ACR/EULAR 2015
1	Hautverdickung * ¹ von Fingern beider Hände von proximal bis MCP >9 Punkte
2* ²	Hautverdickung der Finger >2 Punkte: Geschwollene Finger >4 Punkte: Ganzer Finger, distal bis MCP (aber proximal bis proximales Interphalangeal Gelenk)
3* ²	Läsionen der Fingerkuppe >2 Punkte: Digitale Ulzera >3 Punkte: Narbengrübchen
4	Teleangiektasie >2 Punkte
5	Abnorme Nagelfalzkapillaren >2 Punkte
6	Lungenbeteiligung >2 Punkte: Pulmonale Hypertonie u./o. interstitielle Lungenerkrankungen
7	Raynaud-Syndrom >3 Punkte
8	SSc-assoziierte Antikörper >3 Punkte: ACA, Anti-Scl70 (Anti-Topoisomerase I) oder Anti-RNA-Polymerase III

*¹ Hautverdickung nicht durch Narben oder Trauma bedingt, oder durch eine Dermatosklerose sowie „Scleroderma-ähnliche Erkrankung“ bzw. Differentialdiagnose besser erklärt ist gilt als Hauptkriterium

*² nur der höchste Score von 2 oder 3 geltend

Auswertung: als SSc klassifiziert bei einem Score ≥ 9

X. Sharp-Syndrom nach Sharp-Klassifikation von 1987 [140]

Hauptkriterien	Nebenkriterien
1.Myositis	1.Alopecia

Hauptkriterien	Nebenkriterien
2.Lungenbeteiligung a.Diffusions-Kapazität <70% b.Pulmonal-arterielle Hypertonie c.Proliferativ vaskuläre Läsionen in der Lungenbiopsie	2.Leukopenia
3.Raynauds-Phänomen oder ösophageale Hypomotilität	3.Anämie
4.Geschwollene Hände	4.Pleuritis
5. Extraierbare Nukleäre-Antikörper (Anti-ENA) >1:10.000 und Anti-U1 RNP positiv (1:4.000) und Anti-Sm negativ in der Serologie	5.Pericarditis
	6.Trigeminale Neuropathie
	7.Schmetterlings-Erythem
	8.Arthritis
	9. Thrombocytopenia
	10. Milde Myositis
	11.Geschwollene Hände in der Anamnese

Wenigstens 4 Hauptkriterien plus Anti-U1-RNP Titer von wenigsten 1:4000.

Exklusionskriterium: positiv auf Anti-Sm-Ak.

2 Hauptkriterien vom 1-3, plus 3 Nebenkriterien, plus Anti-U1-RNP Titer von 1:1000

Sensitivität 42%, Spezifität 87,7%

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen, Abteilung II (Fachbereich: Rheumatologie) von Toni Kühnl unter Supervision und Anleitung von Prof. Dr.med. Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Toni Kühnl in Zusammenarbeit mit Prof. Dr.med. Henes (Leitender Oberarzt Innere Medizin, Rheumatologie).

Die Datenerhebung wurde nach Komplettierung der Fragebögen in der rheumatologischen Universitätsambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen und nach Einholung der Patienteneinverständniserklärungen durch Prof. Dr.med. Henes und weiteren Studienärzten, eigenständig vom Autor der Studie (Toni Kühnl) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durch mich.

Ich versichere, diese Dissertationsschrift selbstständig nach Anleitung durch Prof. Dr.med. Henes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Braunschweig, den 07. April 2021

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Jörg Henes für die zahlreichen Stunden an Korrektur, Beratung und Falldiskussionen sowie die großartige Erreichbarkeit und Unterstützung. Ein herzlicher Dank gilt Dr. med. Ann-Christin Pecher für die Korrektur sowie Aufwertung der Arbeit durch Ihre Ideen.

Vielen Dank an Dr.phil. Bettina Brendel für die ausführliche statistische Beratung.

Mein herzlicher Dank gilt den Ärzten und Mitarbeitern der Rheumatologischen Ambulanz für die freundliche Unterstützung sowie Umsetzung des Studienablaufs.

Zu guter Letzt danke ich Linn für Ihre Motivation und Ihren unerschütterlichen Glauben an mich.

Promotionserklärung

Hiermit erkläre ich, dass die hier vorliegende Dissertation selbst verfasst wurde und keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel benutzt und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet wurden.

Hiermit erkläre ich, Toni Kühnl, dass die hier vorliegende Arbeit weder bisher im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Promotionsverfahren vorgelegt wurde, noch dass ein entsprechendes Prüfungsverfahren an einer anderen Hochschule beantragt wurde.

Hiermit erkläre ich, Toni Kühnl, dass gegen den Autor der Studie (mich selbst) keine Strafverfahren laufen. Der Autor der Studie erklärt hiermit, dass die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren nicht kommerziell vermittelt wurden, insbesondere wurde keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt an der Anfertigung oder Erledigung von Prüfungsleistungen an der Dissertation beteiligt war. Hiermit erkläre ich, dass mir die Rechtsfolge bei Unwahrhaftigkeiten in dieser Erklärung bekannt sind.